à Monsieur le professeur Blanchard
hommage affectueux
L Grimbert

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr L. GRIMBERT

PROFESSEUR ~~AGRÉGÉ (PHARMACIE)~~ A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS
DIRECTEUR DE LA PHARMACIE CENTRALE DES HÔPITAUX
ET HOSPICES CIVILS DE PARIS

PARIS
IMPRIMERIE F. LEVÉ
17, RUE CASSETTE, 17

1907

TITRES ET FONCTIONS

GRADES UNIVERSITAIRES

Licencié ès sciences physiques, Paris, 1884.

Pharmacien de 1re classe, Paris, 1887.

Docteur ès sciences physiques, Paris, 1893.

Agrégé de Pharmacie à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris, 1899.

Docteur en médecine, Paris, 1903.

FONCTIONS

Interne en pharmacie des Hôpitaux de Paris, 1882-1886.

Préparateur des travaux pratiques de Chimie générale à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris, 1884-1890.

Pharmacien des Hôpitaux de Paris, 1886.

Chef des travaux pratiques de Chimie générale à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris, 1894-1899.

Agrégé de Pharmacie à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris, 1899.

Membre de la Commission du nouveau Codex, 1900.

Chargé des fonctions de Chef du laboratoire des examens pratiques à l'Ecole supérieure de Pharmacie, 1902.

Chargé de Conférences de Chimie biologique à la même Ecole, 1905.

Directeur de la Pharmacie centrale des Hôpitaux de Paris, 1906.

Professeur à l'École sup. de Pharmacie de Paris – 1907

SOCIÉTÉS SAVANTES ET DISTINCTIONS HONORIFIQUES

Lauréat de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris.
Prix Lebeault, 1882.
Médaille d'or de 3e année, 1883.
Médaille d'argent des travaux pratiques de Physique, 1883.
Deuxième prix Buignet, 1883.
Prix Gobley, 1887.

Lauréat des Hôpitaux de Paris.
Premier prix. — Deuxième division, 1883.
Deuxième prix. — Première division, 1885.

Lauréat de l'Académie de médecine.
Prix Buignet, 1898.

Lauréat de l'Institut (Académie des sciences).
Prix Barbier.
Médaille Berthelot, 1902.

Lauréat de la Faculté de Médecine.
Prix de thèse, 1903.

Membre de la Société de Pharmacie de Paris, 1888.

Secrétaire annuel de cette Société, 1890.

Membre de la Société de Thérapeutique, 1892.

Membre de la Société de Biologie, 1896.

Officier d'Académie, 1900.

Officier d'Instruction publique, 1905.

ENSEIGNEMENT

Préparateur de 1884 à 1890, puis Chef des travaux pratiques de chimie générale à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris, j'ai eu à faire, en cette qualité, une série de conférences préparatoires pendant cinq années consécutives (1894-1899).

Nommé Agrégé de Pharmacie au concours de 1899, j'ai eu, depuis

cette époque, l'occasion de remplacer à plusieurs reprises M. le professeur Bourquelot dans son cours de Pharmacie galénique.

En 1905 et en 1906, M. le professeur Prunier, empêché par la maladie, m'a confié le soin de le suppléer dans son cours de Pharmacie chimique.

Chargé en 1902 des fonctions de Chef du laboratoire des examens pratiques, j'ai introduit dans son fonctionnement de nombreuses modifications dont les heureux effets se font encore sentir aujourd'hui.

Enfin, en 1905, je fus désigné, par le Conseil de l'Ecole pour inaugurer une série de conférences de Chimie biologique réclamées depuis longtemps par les élèves et par les praticiens. Il ne m'appartient pas d'insister sur le succès qu'elles ont eu auprès du public ; il me suffira de dire que près de deux cents auditeurs les ont suivies jusqu'au bout, aussi le Conseil de l'Ecole me confia-t-il, en 1906, le soin de leur donner une suite, et j'ajouterai qu'elles ont été accueillies avec la même faveur.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES & PUBLICATIONS
PAR ORDRE CHRONOLOGIQUE

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

1. — **Examen d'un liquide d'ascite.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XIII, p. 54, 1886.
2. — **Sur une épidémie de « Micrococcus prodigiosus ».** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XIV, p. 547, 1886.
3. — **Contribution à l'étude de la dispersion rotatoire.** *Thèse* de pharmacie. Paris, A. Davy, imp., 1887, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XVI, pp. 295, 345, 1887.
4. — **Sur la lévulose.** (En collaboration avec M. le professeur Jungfleisch.) *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CVII, p. 390, 1888, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XVIII, p. 193, 1888.
5. — **Sur un nouveau mode de recherche de l'urobiline.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XVIII, p. 481, 1888.
6. — **Sur le sucre interverti.** (En collaboration avec M. le professeur Jungfleisch.) *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CVIII, p. 144, 1889.
7. — **Sur quelques faits relatifs à l'analyse des sucres.** (En collaboration avec M. le professeur Jungfleisch.) *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CIX, p. 867, 1889.
8. — **Documents relatifs au dosage des matières sucrées.** (En collaboration avec M. le professeur Bourquelot.) *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XIX, p. 465, 1889.

9. — **Examen de diverses matières sucrées extraites des dattes.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XX, p. 485, 1889.

10. — **Sur la nature du précipité qui se forme au sein des solutions de sulfate de cuivre, dans l'eau ordinaire.** (En collaboration avec M. Barré.) *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXI, p. 414, 1890.

11. — **Analyse d'un liquide de spina bifida.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXIII, p. 331, 1891.

12. — **Remarques sur la recherche du sucre dans l'urine par la liqueur de Fehling.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXV, p. 421, 1892.

13. — **Sur la valeur du coefficient saccharimétrique du glucose.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXVI, p. 253, 1892.

14. — **Sur quelques analyses bactériologiques d'eaux.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXVIII, p. 393, 1893.

15. — **Fermentation anaérobie produite par le « Bacillus orthobutylicus »; ses variations sous certaines influences biologiques.** Thèse pour le Doctorat ès sciences physiques, présentée à la Faculté des sciences de Paris, le 3 mai 1893. Des extraits en ont été publiés dans : *Annales de l'Institut Pasteur*, t. VII, p. 353, 1893, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXIX, p. 281, 1893.

16. — **Conférence sur le même sujet, faite au laboratoire de M. Friedel,** publiée dans le 4e fascicule, p. 125, des *Conférences*. G. Carré, éditeur, 1893-1894.

17. — **Etude des eaux dites de Seltz et de quelques eaux minérales.** (En collaboration avec M. le professeur Moissan.) *Bull. de l'Acad. de médecine*, séance du 20 mars 1894, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXIX, p. 424, 1894.

18. — **Sur la recherche du bacille typhique en présence du B. coli.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVI, p. 399, 1894, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXX, p. 8, 1894.

19. — **Sur la stérilisation de l'eau,** *Bulletin de la Société de Thérapeutique*, 1894, p. 147, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXX, p. 60, 1894.

20. — **Sur la présence du B. coli dans la bouche de l'homme sain.** (En collaboration avec M. J. Choquet.) *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVII, p. 664, 1895, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. II, p. 442, 1895.

21. — **Sur les fermentations provoquées par le pneumobacille de Friedlænder.** *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CXXI, p. 698, 1895.

22. — **Recherches sur le pneumobacille de Friedlænder.** (Premier mémoire.) *Annales de l'Institut Pasteur*, t. IX, p. 840, 1895.

23. — **Action du pneumobacille de Friedlænder sur les sucres.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. II, p. 529, 1896.

24. — **Action des antiseptiques intestinaux sur les fonctions chimiques du Bacterium coli.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVII, p. 817, 1895.

25. — **Fermentations provoquées par le pneumobacille de Friedlænder.** *Bull. de la Soc. chim.*, 3e, t. XV, p. 87, 1896.

26. — **Action du pneumobacille de Friedlænder sur le xylose et l'arabinose.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVIII, p. 191, 1896.

27. — **Coli-bacille produisant de l'acide succinique avec le lactose.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVIII, p. 192, 1896.

28. — **Action du coli-bacille sur le lactose et sur le saccharose.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVIII, p. 684, 1896.

29. — **Sur diverses variétés de pneumobacilles de Friedlænder isolés des eaux.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVIII, p. 260, 1896, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. V, p. 158, 1897.

30. — **Sur la préparation du milieu d'Elsner.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVIII, p. 722, 1896.

31. — **Sur un milieu d'Elsner artificiel.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVIII, p. 815, 1896.

32. — **Recherches sur le pneumobacille de Friedlænder.** (Deuxième mémoire.) *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. X, p. 708, 1896.

33. — **Sur un nouveau ferment des tartrates, le « Bacillus tartricus. »** (En collaboration avec M. Ficquet.) *C. R. Soc. de Biologie*, t. XLIX. p. 963, 1897. et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. VII, p. 97, 1898.

34. — **De l'unification des méthodes de culture en bactériologie.** *Archives de Parasitologie*, t. I, p. 191, 1898.

35. — **Action du B. Coli et du B. d'Eberth sur les nitrates.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. L, p. 385, 1898.

36. — **A propos de l'action du B. Coli et du B. d'Eberth sur les nitrates.** (Réponse à MM. Hugounencq et Doyon.) *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. L, p. 657, 1898.

37. — **Procédé de dosage des nitrites.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. L, p. 1134, 1898.

38. — **Action du B. Coli et du B. d'Eberth sur les nitrates.** *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CXXVII, p. 1030, 1898. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. L, p. 1135, 1898.

39. — **Action du B. coli et du B. d'Eberth sur les nitrates.** (Mémoire complet.) *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. XIII, p. 67, 1899. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. IX, p. 52, 1899.

40. — **Action du « Bacillus tartricus » sur le tartrate de chaux.** *Volume jubilaire de la Société de Biologie.* Masson, 1899, p. 49. et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XI, p. 346, 1900.

41. — **Les Sérums thérapeutiques.** *Thèse d'Agrégation.* 1 vol. in-8°, de 155 pages. O. Doin, éditeur, 1899.

42. — **Identité du bacille aérogène du lait et du pneumobacille de Friedlænder.** (En collaboration avec M. G. Legros.) *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CXXX, p. 1424, 1900.

43. — Mémoire publié *in extenso* sur le même sujet. *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. XIV, p. 479, 1900. Des extraits de ce travail ont paru dans les *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LII, p. 491, 1900, et dans le *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XII, p. 100, 1900.

44. — **Production d'acétylméthylcarbinol par le « Bacillus tartricus. »** *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CXXXII, p. 706, 1901. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LIII, p. 304, 1901. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XIII, p. 460, 1901.

45. — **Production biochimique de l'acétylméthylcarbinol.** *Bulletin de la Société chimique*, 3e, t. XXV, p. 413, 1901.

46. — **Modification des fonctions du B. coli.** (En collaboration avec M. G. Legros.) *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LII, p. 1075, 1900, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XIII, p. 107, 1901.

47. — **Sur un milieu lactosé destiné à remplacer le petit lait tournesolé de Petruchsky.** (En collaboration avec M. G. Legros.) *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LIII, p. 912, 1901, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XIV, p. 500, 1901.

48. — **Recherche de petites quantités de maltose en présence de glucose.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LV, p. 183, 1903, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XVII, p. 225, 1903.

49. — Communication sur le même sujet au Congrès international de Chimie appliquée de Berlin. *C. R. du Congrès*, 4e vol., p. 73. 1903.

50. — **Sur la présence du glucose dans le liquide céphalorachidien.** (En collaboration avec M. V. Coulaud). *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CXXXVI, p. 391, 1903. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LV, p. 186, 1903. — *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XVII, p. 284, 1903.

51. — Communication sur le même sujet au Congrès international de Chimie appliquée, de Berlin. *C. R. du Congrès*, t. IV, p. 76, 1903.

52. — **Diagnostic des Bactéries par leurs fonctions bio-chimiques.** Thèse pour le Doctorat en médecine. *Archives de Parasitologie*, t. VII, p. 237, 1903.

53. — **Unification des procédés d'analyse bactériologique des eaux.** *Rapport présenté au XIe Congrès international d'Hygiène et de Démographie de Bruxelles*, 1903. Un résumé de ce rapport a paru dans le *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XVIII, pp. 372, 413, 1903.

54. — **Recherche de l'urobiline dans les urines.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LVI, p. 599, 1904, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XIX, p. 425, 1904.

55. — **Formules nouvelles et formules modifiées inscrites au nouveau Codex : Sirop iodotannique.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 152, 1904.

56. — **Sirop iodotannique phosphaté.** Id., p. 154.
57. — **Vin iodotannique phosphaté.** Id., p. 155.
58. — **Extrait de stigmates de maïs.** Id., p. 155.
59. — **Sirop ds stigmates de maïs.** Id., p. 155.
60. — **Vin créosoté.** Id., p. 156.
61. — **Ovules.** Id., p. 156.
62. — **Soluté salin de gélatine.** Id., p. 158.
63. — **Catgut stérilisé.** Id., p. 159.
64. — **Pilules de podophylline belladonées.** Id., p, 160.
65. — **Teinture d'iode.** Id., p. 205.
66. — **Extrait de seille.** Id., p. 207.
67. — **Extrait de seigle ergoté.** Id., p. 208.
68. — **Extrait fluide de seigle ergoté.** Id., p. 209.
69. — **Extrait de belladons.** Id., p. 210.
70. — **Extrait de jusquiame.** Id., p. 212.
71. — **Résine de jalap.** Id., p. 247.
72. — **Résine de scammonée.** Id., p. 248.
73. — **Résine de podophyllum peltatum.** Id., p. 249.
74. — **Sirop de belladons.** Id., p. 249.
75. — **Sirop d'aconit.** Id., p. 250.
76. — **Sirop d'acide tartrique.** Id., p. 250.
77. — **Sirop d'acide citrique.** Id., p. 250.
78. — **Soluté officinal de digitaline cristallisée.** Id., 251.
79. — **Gazs iodoformée.** Id., 252.
80. — **Sur la présence d'arsenic dans une eau oxygénée.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXI, p. 385, 1905.
81. — **Sur le sirop iodotannique.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXI, p. 433, 1905.
82. — **Recherche des pigments biliaires dans l'urins.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LVII, p. 346, 1905, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXII, p. 487, 1905.

83. — **Présence de chlorate dans l'azotate de sodium.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXIII, p. 98, 1906, et *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LX, p. 261, 1906.

84. — **Sur la réaction de Schlagdenhaufen.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXIII, p. 237, 1906.

85. — **Vin iodotannique phosphaté.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXIII, p. 14, 1906.

86. — **Sur le moyen pratique de distinguer l'albumine vraie de la substance mucinoïde des urines.** (En collaboration avec M. E. Dufau.) *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LXI, p. 37, 1906, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXIV, p. 193, 1906.

87. — **Précis de Diagnostic chimique, microscopique et parasitologique.** (En collaboration avec M. le Dr Guiart.) Un vol. in-18, de 960 pages, avec 500 figures dans le texte et 3 planches. F. R. de Rudeval, éditeur, Paris, 1906.

PUBLICATIONS

I. — **Rapport sur les prix de thèses de la Société de Pharmacie** (1888). *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XIX, p. 209, 1889.

II. — **Médecins et Pharmaciens au XVIe siècle.** *Revue scientifique*, t. XLV, p. 783, 1890.

III. — **Comptes rendus des travaux de la Société de Pharmacie pendant l'année 1890.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXIII, p. 133, 1891.

IV. — **La synthèse des sucres.** *Revue encyclopédique*, 1891, p. 255.

V. — **Mouvement général de la microbiologie.** *Revue encyclopédique*, 1891, p. 507.

VI. — **Le bacille virgule dans ses rapports avec le choléra asiatique.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXX, p. 388, 1894.

VII. — **Les bactéries de l'eau.** *Revue encyclopédique*, 1894, p. 155.

VIII. — **Le séro-diagnostic de la fièvre typhoïde.** *Revue encyclopédique*, 1897, p. 1044.

IX. — **La prophylaxie du paludisme.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XIV, p. 5-56, 1901.

X. — **Revue de Chimie photographique.** (Développateurs, renforçateurs, affaiblisseurs.) *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XIV, p. 128, 1901.

XI. — **Immunité passive. Théorie des chaînes latérales d'Ehrlich. Sérums hémolytiques,** etc. *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XV, pp. 55, 109, 1902.

XII. — **Revue de Chimie photographique.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XVI. p. 174, 1902.

XIII. — **Les procédés de désinfection au XVIIe siècle.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XVII, pp. 541, 571, 1903.

XIV. — **Les Agrégés** (notice biographique). *Volume commémoratif du centenaire de l'Ecole supérieure de Pharmacie*, p. 1903.

XV. — **Le XIIIe Congrès international d'hygiène et de démographie.** (Bruxelles, 2-8 septembre 1903.) *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XIX, pp 39, 90, 1904.

XVI. — **Les Bactéries dénitrifiantes et le mécanisme de la dénitrification.** *Bulletin de l'Inst. Pasteur*, t. II, p. 937, 1904.

XVII. — **L'Indoxyle urinaire.** *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XX, p. 398, 1904.

XVIII. —**La question de la présence du coli-bacille dans les eaux.** *Journ. de Pharm et de Chim.*, 6°, t. XXIII, p. 188, 1906.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

EXPOSÉ GÉNÉRAL

Les travaux que j'ai publiés peuvent se rapporter aux titres suivants :

I. — Polarisation rotatoire et matières sucrées.
II. — Chimie bactériologique et Bactériologie.
III. — Chimie biologique et pathologique.
IV. — Chimie pharmaceutique.
V. — Pharmacie.
VI. — Hygiène.

Titre I. — Mes travaux de début sur la *Dispersion rotatoire* m'ont permis bientôt d'entreprendre, avec la collaboration de M. le professeur Jungfleisch, une série de travaux sur le *Pouvoir rotatoire de la lévulose*, alors mal connu, et la formule que nous avons donnée est devenue maintenant classique. Comme conséquence de cette détermination, nous avons étendu nos recherches au *sucre interverti* et nous avons montré l'influence qu'exercent certains sels sur l'interversion du sucre de canne.

Plus tard, j'ai, de mon côté, été amené à corriger la *valeur du coefficient saccharimétrique du glucose*, correction adoptée depuis par tous les chimistes.

Titre II. — L'étude de la fermentation des hydrates de carbone sous l'influence d'une bactérie anaérobie que j'ai découverte, le *Bacillus orthobutylicus* a été le point de départ d'un grand nombre de travaux de Chimie biologique, exécutés, pour la plupart, à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de M. Duclaux.

J'ai été un des premiers à démontrer que la durée d'une fermentation, la réaction du milieu, l'âge et l'éducation de la semence amènent des changements profonds dans le rapport et la nature des produits formés, et qu'on ne peut, par suite, traduire les résultats d'une fermentation par une formule unique et simple.

Dans une série de recherches concernant la biologie du *Bacille thyphique* et du *Colibacille*, j'ai démontré que la recherche du premier dans les eaux est, pour ainsi dire, rendue impossible par la présence du second.

L'étude du *Pneumobacille de Friedlænder* m'a permis de caractériser plusieurs variétés de ce bacille, grâce à ses fonctions biochimiques, et j'ai pu, à l'aide de la collaboration de M. Legros, faire rentrer dans une de ces variétés le *Bacillus lactis aerogenes* considéré jusque là comme une espèce distincte.

J'ai découvert, avec M. Ficquet, un nouveau ferment des tartrates, le *Bacillus tartricus*, et j'ai étudié son action sur les tartrates d'abord, puis sur les hydrates de carbone. Cette dernière étude m'a fait découvrir dans les produits de fermentation un corps qui n'y avait pas encore été signalé : *l'acétylméthylcarbinol.*

Enfin, en étudiant l'action du B. coli et du B. d'Eberth sur les nitrates, j'ai été assez heureux pour pénétrer le mécanisme de la dénitrification. J'ai démontré que les bactéries dénitrifiantes se divisaient en deux groupes, les unes attaquant directement les nitrates, ce sont les *ferments dénitrifiants directs ;* les autres ne les attaquant que si le milieu de culture renferme des principes amidés, ce sont les *ferments dénitrifiants indirects*. Les nombreux travaux publiés sur ce sujet en Allemagne, depuis ma communication, n'ont fait que confirmer mes conclusions sans rien y ajouter de plus.

En dehors de ces travaux d'ensemble, j'ai dû m'occuper de questions plus restreintes se rapportant à la bactériologie des

eaux potables et des eaux minérales, à la composition et à la préparation de certains milieux de culture, comme le milieu d'Elsner ou les milieux lactosés et tournesolés, etc.

Frappé, au cours de mes recherches bactériologiques, de la confusion qui règne dans la description des espèces et de l'empirisme qui préside à la préparation des milieux de culture, j'ai cherché, dans un mémoire détaillé, à établir les grandes lignes d'un plan méthodique pour la détermination des fonctions biochimiques des microbes basé sur l'*Unification des méthodes de culture*, mémoire qui fut présenté au Congrès de Médecine et à celui de Pharmacie en 1900, où il reçut l'accueil le plus favorable.

C'est ce mémoire, considérablement développé, qui servit de base à mon travail sur le *Diagnostic des bactéries par leurs fonctions biochimiques,* publié en 1903 comme thèse de Doctorat en médecine et qui fut couronné par la Faculté.

C'est également dans le même ordre d'idées que fut rédigé mon rapport sur l'*Unification des méthodes d'analyse bactériologique des eaux,* rapport qui me fut demandé en 1903 par le Comité d'organisation du Congrès d'Hygiène et de Démographie de Bruxelles.

Ma thèse d'Agrégation sur les *Sérums thérapeutiques* publiée en 1899 peut, jusqu'à un certain point, prendre place dans ce chapitre à côté des travaux inspirés par la Bactériologie.

TITRE III. — Mes fonctions hospitalières m'ont mis à même de m'occuper de questions se rattachant à la Chimie physiologique et pathologique.

Sans parler de diverses analyses de liquides séreux, je citerai des notes sur la réduction anormale de la liqueur de Fehling par certaines urines, sur la présence de glucose dans le liquide céphalorachidien, sur la recherche de l'urobiline, sur un nouveau procédé de recherche des pigments biliaires, sur la différenciation de la substance mucinoïde de l'urine d'avec

l'albumine vraie (en collaboration avec M. Durau), sans compter de nombreuses expériences qui n'ont pas été l'objet de publications spéciales, mais qui trouvèrent place dans le *Précis de Diagnostic chimique, microscopique et parasitologique* que j'ai publié en 1906, en collaboration avec M. le Dr Guiart.

Titre IV. — J'ai réuni dans ce chapitre les expériences qui se rattachent à la Chimie pharmaceutique et qui ne peuvent se ranger sous les rubriques précédentes : nouveau procédé de dosage des nitrites, recherche de petites quantités de maltose en présence de glucose, présence d'arsenic dans l'eau oxygénée, réaction de Schlagdenhaufen, etc.

Titre V. — Les travaux de Pharmacie réunis sous ce titre ont été exécutés à l'occasion de la revision de la Pharmacopée et en ma qualité de membre de la Commission du nouveau Codex.

Il ne s'agissait pas seulement d'établir des formules nouvelles ou de modifier d'anciennes formules; il fallait, de plus, déterminer les réactions d'identité et de pureté des médicaments ainsi préparés, et souvent adopter ou imaginer un mode de dosage des principes actifs. Une trentaine de préparations, constituant autant de travaux personnels, m'ont ainsi passé par les mains avant d'être adoptées par la Commission. Enfin, j'ai été chargé pour ma part de la rédaction de près de soixante-quinze articles se rapportant à des préparations déjà anciennes, mais qu'il m'a fallu mettre au courant des exigences de la Pharmacopée nouvelle au point de vue des essais d'identité.

Titre VI. — A de nombreuses reprises, l'Administration de l'Assistance publique m'a chargé d'étudier, au point de vue expérimental, certaines questions d'assainissement, de désinfection ou d'hygiène alimentaire, telles que : désinfection des objets de literie ou des vêtements par le formol ou par la vapeur, désinfection en profondeur ou en surface, stérilisation

de l'eau par filtration, par la chaleur ou par l'ozone, traitement de eaux usées provenant d'un hôpital de contagieux, essais d'appareils divers, études sur le lait des hôpitaux, examen de divers produits alimentaires, etc. Tous ces travaux ont fait l'objet de rapports détaillés à l'Administration.

En dehors des travaux de laboratoire, j'ai publié un grand nombre d'articles de revues et de mise au point sur des sujets d'actualité : bactériologie, chimie biologique, biologie, hygiène, etc. Ces articles ont paru dans la *Revue scientifique,* la *Revue encyclopédique*, le *Bulletin de l'Institut Pasteur*, et surtout dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* au comité de rédaction duquel j'appartiens depuis 1904.

TITRE PREMIER

POLARISATION ET MATIÈRES SUCRÉES

Contribution à l'étude de la dispersion rotatoire. *Thèse de Pharmacie*, A. Davy, imp., Paris, 1887.

Des extraits de ce travail ont été publiés dans : *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 5°, t. XVI, pp. 295-345, 1887.

La dispersion rotatoire découverte en 1811 par Arago, en même temps que le pouvoir rotatoire du quartz, n'a donné lieu qu'à un nombre restreint de recherches. En dehors des premières observations de Biot (1) sur le quartz et l'acide tartrique, nous ne voyons guère à citer que les travaux d'Arndsten (2) sur le camphre et l'acide tartrique, ceux de Broch (3), de Boltzmann sur le quartz, ceux de Wiedmann (4) sur les essences de citron et de térébenthine, avant d'arriver au remarquable mémoire de Nasini (5) sur la santonine et ses dérivés. Mais, à l'exception de ce dernier, les auteurs précédents n'opéraient guère qu'avec un seul dissolvant et pour une même concentration, n'ayant pour but que de vérifier les formules de Biot ou de Cauchy.

(1) *Annales de Phys. et de Chim.* (3), t. XXXVI, pp. 257-405.
(2) *Id.* (3), t. LIV, p. 403.
(3) *Id.* (3), t. XXXIV, p. 119.
(4) *Poggendorff Annalen*, 82, 215.
(5) *Gazetta chim. ital.*, XIII, fasc. III, p. 120, 1883.

Le travail que j'ai entrepris avait pour but d'étendre ces recherches à un certain nombre de substances non encore étudiées et de rechercher si le pouvoir dispersif rotatoire variait avec la nature du dissolvant et la concentration de la solution, s'il existait quelque rapport entre ce pouvoir dispersif et la constitution chimique des corps, enfin s'il était possible de transformer les anciennes valeurs des pouvoirs rotatoires donnés en fonction du rayon rouge $(\alpha)_r$ en de nouvelles se rapportant à la raie D du sodium.

Mes recherches se sont limitées à la détermination des pouvoirs rotatoires correspondant d'une part à la raie D, de l'autre à la raie C du spectre. C'est le rapport $\frac{[\alpha]_D}{[\alpha]_C}$ que je nomme pouvoir dispersif par rapport à la raie C.

La détermination de $[\alpha]_D$ n'offrait aucune difficulté. Mais pour $[\alpha]_C$ il me fallut recourir à un artifice me permettant d'obtenir une lumière rouge monochromatique.

Après bien des essais, je m'arrêtai à la solution de carmin ammoniacal qui, placée devant une source lumineuse, ne laisse passer que des rayons correspondant à la raie C de Fraünhofer. En effet, la détermination de la longueur d'onde du rayon lumineux fourni par ce procédé m'a donné : $\lambda = 0{,}000659$, chiffre très voisin de celui fourni par la raie C dont $\lambda = 0{,}000656$. D'ailleurs, toutes les fois qu'il m'a été donné de comparer mes résultats avec ceux, malheureusement trop peu nombreux, obtenus par les auteurs qui ont appliqué la méthode de Foucault, j'ai toujours constaté entre eux une concordance parfaite.

Les corps que j'ai examinés se divisent en plusieurs groupes au point de vue de leur pouvoir dispersif, mais les substances qui se trouvent ainsi réunies n'offrent entre elles aucune relation. C'est ainsi que le saccharose se trouve placée à côté du quartz et de l'essence de térébenthine ; la strychnine à côté

de la quinine et de la cholestérine ; la brucine à côté du camphre.

	Pouvoir dispersif
Quartz. — Essence de térébenthine........ .... Sacchsrose. — Lactose. — Glucose............. Maltose. — Codéine. — Sulfate de cinchonine...	1.25 à 1.27
Chlorhydrste de morphine...........	1.28
Strychnine. — Cholestérine..................... Quinine et ses sels.............................	1.30 à 1.32
Camphre. — Brucine..........................	1.35 à 1.38

J'ai été de plus amené aux conclusions suivantes :

1° Pour les corps étudiés ci-dessus, le pouvoir dispersif reste constant, quelle que soit la concentration de la solution, alors même que cette concentration fait varier le pouvoir rotatoire.

2° Le pouvoir dispersif des corps dont le pouvoir rotatoire spécifique varie en fonction du temps (birotation, hémirotation) reste constant pendant la durée de la variation.

3° Pour un même corps, le pouvoir dispersif varie à peine avec la nature du dissolvant.

Au cours de ces recherches j'ai été amené à signaler :

1° La variation du pouvoir rotatoire du camphre en fonction du degré de l'alcool employé.

2° La constance du pouvoir rotatoire du camphre en solution éthérée quelle que soit la concentration.

J'ai établi de plus de nouvelles formules pour le pouvoir rotatoire du camphre en fonction de la concentration de la solution et pour les trois dissolvants suivants : alcool absolu, alcool à 90° et chloroforme.

Ce travail, exécuté dans le laboratoire de M. le professeur Jungfleisch, a obtenu le prix Gobley à l'Ecole supérieure de Pharmacie (1887).

Lévulose et sucre interverti

(*En collaboration avec M. le professeur Jungfleisch*)

I. — **Sur la lévulose.** *C. R. de l'Académie des sciences*, t. CVII, p. 390, 1888. — *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XVIII, p. 193, 1888.

II. — **Sur le sucre interverti.** *C. R. de l'Académie des sciences* t. CVIII, p. 144, 1889.

III. — **Sur quelques faits relatifs à l'analyse des sucres.** *C. R. de l'Académie des sciences*, t. CIX, p. 867, 1889.

I. — Dans divers mémoires publiés de 1886 à 1888, Herzfeld et Winter (1), après avoir critiqué les données fournies par MM. Jungfleisch et Lefranc (2) sur la lévulose cristallisée, étaient arrivés à cette conclusion tout à fait inattendue que le sucre de canne se dédoublait par hydrolyse en 2 molécules de glucose pour une seule de lévulose! ce qui bouleversait les idées admises. Il est vrai que les auteurs en question, qui prenaient soin de mesurer leur tube de polarimètre au dixième de millimètre, n'opéraient que sur de la lévulose sirupeuse qu'ils desséchaient à 100°. Il était donc intéressant de vérifier les assertions des auteurs allemands en partant d'un produit pur et cristallisé.

Nous avons opéré sur plusieurs centaines de grammes de lévulose cristallisée, obtenue par le procédé Jungfleisch et Lefranc et purifiée par quatre cristallisations successives dans l'alcool absolu.

Le corps ainsi obtenu cristallise en belles aiguilles incolores et brillantes, fusibles à 95°, et renfermant 2,5 % d'eau.

Desséché à 100° il perd de l'eau d'une manière continue, se colore de plus en plus, prend une réaction légèrement acide et voit son pouvoir rotatoire s'abaisser considérablement. Ce fait suffirait à expliquer l'erreur commise par Herzfeld et Winter.

(1) *Berichte der deutschen chem. Gesellschaft*, XIX, 390, 1886; *Annalen der Chemie*, CCXILV, 274-295, 1888.

(2) *Comptes rendus*, t. XCIII, p. 547.

Nous avons fait usage, pour l'étude du pouvoir rotatoire de la lévulose, de tubes métalliques dorés intérieurement et munis d'une double enveloppe avec circulation d'un liquide ou d'une vapeur à température fixe; celle-ci était mesurée par des thermomètres placés à l'entrée et à la sortie. Le dispositif permettait d'employer les précautions habituelles, et notamment de pratiquer la rotation et le retournement des tubes.

Nous avons étudié méthodiquement et séparément l'influence du temps, de la température et de la concentration sur le pouvoir rotatoire en question, et nous sommes arrivés aux constatations suivantes :

Le pouvoir rotatoire de la lévulose en solution dans l'eau diminue à partir du moment où la dissolution a été effectuée, pour atteindre un minimum fixe au bout de deux heures environ. Le phénomène est moins marqué que pour le glucose; une élévation de température accélère la production du pouvoir rotatoire final.

La lévulose est très sensible à l'action de la chaleur. Même en solution elle commence à s'altérer à partir de 40°, altération qui se manifeste par un abaissement du pouvoir rotatoire.

Pour des températures inférieures à 40° le pouvoir rotatoire est d'autant moins élevé que la température est plus haute; nous avons trouvé pour le pouvoir rotatoire une augmentation ou une diminution de 0°,56 par chaque degré de température en moins ou en plus.

Enfin le pouvoir rotatoire s'accroît en même temps que la concentration de la solution.

Toutes ces nombreuses observations nous ont conduits à exprimer le pouvoir rotatoire de la lévulose par la formule suivante devenue classique :

$$[\alpha]_D = (-)\,101°,38 - 0,56t + 0,108(p - 10)$$

dans laquelle t représente la température et p le poids de lévulose contenu dans 100 centimètres cubes de solution.

Cette formule est applicable aux températures comprises entre 0° et 40° et aux concentrations inférieures à 40 %.

Les chiffres fournis par la lévulose pure diffèrent très notablement des valeurs que l'on tire du pouvoir rotatoire du sucre interverti considéré comme un mélange à poids égaux de glucose et de lévulose. Cet écart n'est qu'apparent; il est dû à certains faits qui étaient restés inaperçus et que la note suivante va mettre en lumière.

II. — Dans cette seconde série d'expériences, nous avons découvert ce fait important que les acides minéraux modifient le pouvoir rotatoire de la lévulose en l'augmentant plus ou moins suivant la température, tandis que les mêmes acides sont sans action sur le glucose. Cette action, qui est instantanée et qui se produit même à la température ordinaire, se fait sentir dans le même sens dans l'interversion du sucre de canne.

C'est ainsi qu'avec un sucre de canne interverti par la méthode de Clerget, soit par addition de 10 % d'acide chlorhydrique et chauffage jusqu'à 68° effectué en dix minutes, on a une déviation correspondant pour la lévulose à un pouvoir rotatoire : $[\alpha]_D = - 101°,30$ à la température de 12°, tandis que le véritable pouvoir rotatoire, pour cette température et pour la même concentration, n'est que de $[\alpha]_D = -94°,66$.

La lévulose du sucre interverti par les acides minéraux, n'est donc pas identique à la lévulose cristallisée dont elle constitue un produit d'altération.

Par contre, nous avons observé que les acides acétique et formique, même à 5 %, étaient sans action sur le pouvoir rotatoire de la lévulose, et que le sucre interverti obtenu par leur intermédiaire offrait un pouvoir rotatoire correspondant à la lévulose pure. Il y avait donc lieu de rechercher si la substitution de l'acide acétique aux acides minéraux était possible, pour l'interversion du sucre de canne, dans la pratique des analyses commerciales ; mais, comme nous le mon-

trons dans notre troisième note, cette substitution n'est possible que dans des conditions déterminées.

III. — En effet, nous avons reconnu que si l'acide acétique employé à 5 % intervertissait le sucre de canne en trente minutes, à la température de 100° et sans modifier le pouvoir rotatoire de la lévulose, cette interversion n'est complète qu'avec des solutions sucrées pures, en l'absence de sels métalliques.

Cela tient à ce que les acétates alcalins, qui n'empêchent pas l'interversion du saccharose par les acides forts, entravent l'interversion par l'acide acétique, même quand ce dernier est employé en grand excès.

Les citrates, les formiates, les lactates et les tartrates alcalins se conduisent de la même manière, l'acétate de chaux est notablement moins actif.

Les sels des acides forts monobasiques (HCl, HBr, HI, $AzHO^3$, $ClHO^3$, etc.) n'empêchent pas l'interversion par l'acide acétique.

Les sels neutres des acides bibasiques la diminuent lorsque leur métal est monovalent (K, Na), mais non quand leur métal est bivalent (Zn, Cd, Mg, Mn).

Les sels acides des acides forts polybasiques n'entravent pas l'interversion par l'acide acétique; quelques-uns d'ailleurs la provoquent eux-mêmes (bisulfates, bioxalates).

L'interversion acétique ne peut donc être employée à l'analyse des produits riches en sels à acides organiques comme les mélasses ou certains sucs végétaux.

I. — **Documents relatifs au dosage des matières sucrées**. (En collaboration avec M. le professeur Bourquelot.) *Journal. de Pharm. et de Chim,*. 5e t. XIX, p. 465, 1889.

C'est un exposé des méthodes pratiques de dosage des matières sucrées, soit par réduction, soit par examen optique, méthodes basées sur les documents les plus récents.

Nous avons fait suivre cette étude de tableaux donnant la valeur, pour chaque sucre, des coefficients correspondant soit aux degrés d'arc, soit aux degrés saccharimétriques, coefficients que nous avons calculés et établis spécialement, ce qui nous a donné l'occasion de rectifier certaines erreurs.

II. — Sur la valeur du coefficient saccharimétrique du glucose. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXVI, p. 253, 1892.

Dans cette note je démontre que le coefficient généralement adopté (2,22) est trop fort et ne répond pas au pouvoir rotatoire du glucose anhydre tel qu'il a été déterminé par Tollens (1), et qui a pour valeur :

$$[\alpha]_D = + 52^\circ 50 + 0{,}018796\, p + 0{,}000517\, p^2$$

En effet, calculons à l'aide de cette formule les valeurs de $[\alpha]_D$ pour des concentrations de 1, 5 et 10 % nous aurons :

Pour 1 % $[\alpha]_D = + 52^\circ 52$;
5 » $= + 52^\circ 60$;
10 » $+ 52^\circ 74$;

Pour avoir la valeur du coefficient saccharimétrique correspondant, il nous faudra calculer à quel poids de glucose en solution dans un litre d'eau correspond une déviation de 1 degré d'arc et diviser ce poids par 4,6, puisque 1 degré d'arc correspond à 4,6, divisions saccharimétriques. Désignons ce coefficient par δ.

Nous trouvons ainsi :

Pour 1 % $\delta = 2,0695$;
5 » $= 2,0650$;
10 » $= 2,0600$.

Nous avons proposé d'adopter la valeur de 2,065 correspondant à une concentration de 5 %, comme étant celle qui se rencontre le plus souvent dans la pratique des analyses d'urine.

(1) *Berichte der deutscheu Chem. Gesellschaft*, 1876, p. 487 et 1551.

TITRE II

CHIMIE BACTÉRIOLOGIQUE ET BACTÉRIOLOGIE

Fermentation anaérobie produite par le « Bacillus orthobutylicus » ; ses variations sous certaines influences biologiques.

Thèse pour le Doctorat ès sciences physiques présentée à la Faculté des sciences de Paris, le 3 mai 1893.

Des extraits de ce travail ont été publiés dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, t. VII, p. 353, et dans le *Journal de Pharmarcie et de Chimie*, 5°, t. XXIX, p. 281.

Il a fait le sujet d'une conférence dans le laboratoire de M. Friedel et a paru dans le 4e fascicule, p. 125, des *Conférences*. G. Carré, éditeur, 1893-1894.

Quand un ferment organisé se développe dans un milieu nutritif, il emprunte à ce milieu les matériaux dont il a besoin pour vivre ; de là la destruction du corps fermentescible dont les molécules s'organisent en de nouveaux groupements, en même temps que la chaleur dégagée dans la réaction fournit l'énergie nécessaire à la fonction du ferment.

Est-il possible de traduire cette réaction par une équation chimique, c'est-à-dire de retrouver dans les corps produits la totalité des atomes dont se composait la matière première fermentescible ?

Cette équation sera-t-elle simple comme s'il s'agissait de la désagrégation d'une molécule sous l'action d'un réactif chimique? Les éléments formés resteront-ils dans le même rapport pendant la durée de la fermentation ?

Quelle sera dans la marche du phénomène, l'influence de l'âge et de l'éducation de la semence?

Autant de questions que je me suis proposé de résoudre en entreprenant l'étude des actions chimiques d'un bacille anaérobie du sol que j'ai découvert et décrit pour la première fois en 1893 et auquel j'ai donné le nom de *Bacillus orthobutylicus*.

Il se présente sous forme de bâtonnets mobiles arrondis aux extrémités et mesurant de 3 à 6 μ de long sur 1,5 μ de large. Jeune, il offre la forme d'un battant de cloche; en vieillissant il donne des spores au nombre de deux ou trois en même temps que ses mouvements cessent.

C'est un anaérobie vrai.

Il fait fermenter les substances suivantes : glycérine, mannite, glucose et sucre interverti, saccharose, maltose, lactose, galactose, arabinose, amidon et pomme de terre, dextrine, inuline. Il est sans action sur le tréhalose, l'érythryte, le lactate et le tartrate de chaux.

Les produits formés pendant ces diverses fermentations sont : l'alcool butylique *normal*, l'acide butyrique normal, l'acide acétique, l'acide carbonique et l'hydrogène.

Je passe sous silence les procédés de culture et d'analyse que j'ai employés et qui sont exposés en détail dans le mémoire original, pour arriver aux conclusions :

Influence de la réaction du milieu. — Si le liquide fermentescible est additionné de carbonate de chaux, la fermentation peut être complète, si non, elle s'arrête assez rapidement par suite de l'acidification du milieu. Cependant, en diminuant la concentration de la liqueur, on peut arriver à une consommation totale des sucres. En général, la production d'alcool butylique augmente quand le milieu s'acidifie, tandis que l'acide

butyrique va en diminuant. Au contraire, quand le milieu est maintenu neutre, par addition de craie, c'est l'acide butyrique qui l'emporte sur l'alcool. La proportion d'acide acétique formé reste sensiblement constante.

Influence de la durée de la fermentation. — Le rapport entre la substance fermentescible consommée et les produits formés n'est jamais constant pendant le cours d'une fermentation. En effet, la quantité d'alcool butylique va en augmentant pendant toute la durée de la fermentation quelle que soit la réaction du milieu, tandis que le poids des acides acétique et butyrique décroît régulièrement.

Le rapport de l'acide acétique à l'acide butyrique $\left(\frac{a}{b}\right)$ va en diminuant en milieu neutre et en augmentant en milieu acide.

J'ajouterai que la fermentation est d'autant plus régulière que la concentration de la solution est plus faible. Enfin l'équation du phénomène tend insensiblement vers une simplification qui n'est atteinte que lorsque toute la substance fermentescible est consommée.

Influence de l'âge de la semence. — Si l'on prélève successivement dans une même culture, à diverses époques (1 jour, 8 jours, 15 jours, 45 jours) des bacilles d'âge différent et qu'on les ensemence dans un milieu fermentescible, les fermentations provoquées ne sont pas identiques.

L'activité initiale de la semence communique son influence à la génération qu'elle produit.

En se plaçant au point de vue de la production d'alcool butylique, cette activité croît pendant les premiers jours pour décroître ensuite au fur et à mesure de la formation des spores.

Cette modification dans les propriétés de la semence est d'autant plus rapide que le milieu de culture est plus fermentescible. Le *B. orthobutylicus* vieillit plus rapidement sur pommes de terre que sur glucose.

Influence de l'éducation de la semence. — Le *B. orthobuty-*

licus cultivé sur inuline ne donne que très peu d'alcool butylique (3 à 4 %) et même peut n'en pas donner du tout. Mais si on lui fait subir sur inuline une série de passages espacés de huit jours en huit jours et qu'on l'ensemence sur glucose après le sixième passage, il aura acquis la propriété de faire produire à ce dernier milieu une quantité d'alcool butylique (20 %) beaucoup plus considérable que si les cultures avaient été constamment faites sur glucose (8 à 10 %). Par contre, si on soumet ce bacille ainsi modifié dans ses propriétés fermentatives à une nouvelle série de passages, cette fois sur glucose, il reprendra bientôt ses qualités primitives; c'est-à-dire qu'ensemencé dans une solution de glucose, il ne produira plus que 9 % d'alcool butylique, et chose curieuse, il aura acquis, du même coup, la faculté de faire produire à l'inuline des quantités considérables d'alcool butylique (19,20 % au lieu de 3,60). Ces faits sont comparables avec l'exaltation de la virulence chez les microbes pathogènes par passage à travers un organisme réfractaire.

Action du B. orthobutylicus *sur divers milieux.* — Le bacille en question secrète une diastase qui transforme la dextrine en maltose (*dextrinase*), de sorte que, dans la fermentation des matières amylacées, on ne trouve comme résidu que du maltose sans dextrine.

Il attaque le saccharose sans l'intervertir, et l'inuline sans la saccharifier.

Dans la fermentation du sucre interverti, c'est le glucose qui disparaît le premier, la lévulose offre une plus grande résistance à son action.

En résumé une fermentation étant le résultat d'un acte vital doit être influencée par les variations multiples auxquelles sont soumis les êtres vivants. Chaque cellule du ferment passe par un maximum d'activité, puis vieillit et meurt; si l'on réfléchit que dans le cours d'une fermentation on rencontre à la fois des cellules qui viennent de naître et des cellules en

voie de dégénérescence; si l'on ajoute que les produits qui prennent naissance peuvent, à leur tour, entraver l'action de ces cellules, on comprendra combien est illusoire l'idée de vouloir représenter le phénomène par une formule unique et simple.

J'ajouterai que les conclusions de ce travail ont été longuement commentées par M. Duclaux dans le quatrième volume de son *Traité de Microbiologie* (chapitre IV, p. 58 à 76.)

Bacille typhique et Coli-Bacille

I. — Sur la recherche du bacille typhique en présence du B. coli.

C. R. de la Soc. de Biologie, t. XLVI, p. 399, 1894. et *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXX, p. 8, 184.

En 1894 s'abattit sur Paris une épidémie de fièvre typhoïde dont il fut facile d'attribuer l'origine à l'eau de la Vanne. Les diverses localités alimentées par cette rivière furent atteintes en effet en même temps que Paris. La ville de Sens, particulièrement éprouvée, me chargea à ce moment de l'examen bactériologique des quelques sources de la Vanne situées dans ses environs immédiats. La contamination de ces sources, n'était pas douteuse, mais, à mon grand étonnement, il me fut impossible d'y décéler le moindre bacille d'Eberth; par contre, j'obtins en abondance des cultures de coli-bacille.

Frappé de ces résultats, j'entrepris une série d'expériences pour déterminer dans quelles limites la présence du colibacille sans une eau entravait la recherche du bacille typhique. J'avais tout lieu de croire que de telles épreuves de contrôle avaient dû être faites par les auteurs des méthodes d'investigation alors en usage, il n'en était rien puisque je fus assez heureux pour démontrer bientôt que dès qu'une eau renferme du B. coli, il est presque impossible d'y déceler le bacille d'Eberth.

En effet, si dans un litre d'eau stérilisée on ajoute 2 centi-

mètres cubes de culture de bacille typhique et seulement *deux gouttes* de culture de B. coli, au bout de quarante-huit heures, l'ensemencement soit direct, soit après passage dans des milieux phéniqués, ne donne plus que des colonies de B. coli.

Cette expérience répétée un grand nombre de fois en variant les conditions, m'a toujours donné les mêmes résultats, et je suis arrivé à cette conclusion importante : que les moyens d'investigation dont nous disposons ne nous permettent pas de retrouver *dans l'eau* le bacille typhique quand il est associé au B. coli, ce qui est le cas général. Par conséquent, on ne doit accepter qu'avec les plus gandes réserves les conclusions des rapports dans lesquels on signale dans une eau suspecte la présence simultanée du B. coli et du B. d'Eberth, et cela, quelle que soit la notoriété de l'expert.

Ces conclusions devenues classiques sont maintenant citées dans tous les traités de Bactériologie ; elles ont été confirmées par tous ceux qui se sont occupés de la question, notamment par Wathelet (1) et Nicolle (2).

II. — Sur la présence du B. coli dans la bouche de l'homme sain. (En collaboration avec M. J. Choquet.) *C. R. de la Soc. de Biologie.* t. XLVII, p. 664. 1895, et *Journal de Pharm. et de Chim.* 6e, t. II, p. 442.

Un certain nombre de bactéries pathogènes ont été signalées dans la bouche de l'homme en bonne santé où elles vivent à l'état de saprophytes, n'attendant qu'une occasion pour reprendre leur virulence, tels sont le Pneumocoque et le Pneumobacille, le bacille de Lœffler, divers streptocoques et staphylocoques. Nous nous sommes proposé d'y rechercher la présence du B. coli qui peut être rangé à bon droit dans la catégorie des microbes *pathogènes facultatifs* dont nous venons de parler.

(1) *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. IX, p. 252, 1895.

(2) M. NICOLLE. Nouveaux faits relatifs à l'impossibilité d'isoler, par les méthodes actuelles, le B. typhique en présence du B. coli. *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. VIII, p. 854. 1894.

Nos prélèvements faits sur divers points de la bouche étaient suivis de cultures en milieux phéniqués. Chez 60 sujets examinés nous avons rencontré 27 fois le coli-bacille, soit 45 fois sur 100.

C'est surtout sur les amygdales que le bacille se rencontre le plus fréquemment, puisque, de 36 ensemencements pratiqués dans cette région, nous l'avons isolé 19 fois, soit 52,7 0/0

La présence du coli-bacille dans la bouche ne saurait donc avoir de signification pathognomique spéciale.

III. — Action des antiseptiques intestinaux sur les fonctions chimiques du Bacterium Coli. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVII, p. 817, 1895.

Il m'a paru intéressant de rechercher quelle est l'influence des substances employées dans la pratique de l'antisepsie intestinale sur le développement et les fonctions chimiques du B. coli, particulièrement sur la formation d'indol et la fermentation des sucres.

Des tubes à essai renfermant 10 centimètres cubes de solution de peptone à 3 °/₀ ont été additionnés à la dose de 0 gr. 10 les uns de salol, les autres de benzonaphtol ou encore, de sous-nitrate ou de salicylate de bismuth; une nouvelle série reçut 0 gr. 025 de naphtol β. une autre 1 millième de phénol et une dernière 1 et 2 °/₀₀ de salicylate de soude.

Tous ces tubes ont été ensemencés avec du B. coli et examinés huit jours après.

A l'exception du salicylate de bismuth aucun des antiseptiques employés n'avait empêché le développement du colibacille.

Tous les milieux qui avaient donné une culture ont fourni une réaction intense de l'indol, sauf pour le sous-nitrate de bismuth où cette réaction s'est montrée très faible, ce qui était à prévoir à cause de la présence du nitrate qui empêche la formation d'indol.

Les mêmes expériences ont été répétées avec les mêmes

antiseptiques en ajoutant à la solution de peptone 3 °/₀ de glucose pure et un peu de carbonate de chaux.

Les milieux renfermant du salol, du benzonaphtol, du phénol et du salicylate de soude ont fermenté aussi énergiquement que les tubes témoins.

Les milieux additionnés de naphtol β n'ont donné que des traces de fermentation. Ceux qui avaient reçu du sous-nitrate et du salicylate de bismuth n'ont pas fermenté.

On voit donc que les antiseptiques intestinaux insolubles, mais capables de se dédoubler dans un milieu alcalin sont pour ainsi dire sans action sur le développement et les fonctions chimiques du B. coli.

Les autres antiseptiques solubles employés à des doses qui n'empêchent pas son développement laissent intact chez ce bacille la fonction indol ainsi que la fonction fermentative.

Le sous-nitrate de bismuth agit sur ces deux fonctions grâce à l'acide azotique que renferme sa molécule ainsi que je m'en suis assuré en le remplaçant dans les milieux précédents par du nitrate de potasse qui agit dans le même sens.

IV. — Coli-bacille produisant de l'acide succinique avec le lactose.
C. R. de la Soc. de Biologie, t. XLVIII, p. 192, 1896.

V. — Action du coli-bacille sur le lactose et sur le saccharose.
C. R. de la Soc. de Biologie, t. XLVIII, p. 684, 1896.

Dans la première note je signalais comme une exception le cas d'un coli-bacille qui, ensemencé sur lactose, donnait de l'acide succinique au lieu d'acide lactique droit ou gauche, comme l'avait observé Péré (1). Par contre, ce même bacille donnait avec le glucose de l'acide lactique gauche sans acide succinique.

Mais ayant étendu mes recherches à un certain nombre de coli-bacilles d'origines différentes, je dus reconnaître que la

(1) *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. VII, p. XXX, 1893.

production d'acide succinique par ce bacille en milieu lactosé est au contraire la règle générale.

Le B. coli se conduit donc à cet égard comme le pneumobacille de Friedlænder.

J'ai, de plus, observé, au cours de ces recherches, un fait intéressant : c'est que la propriété de faire fermenter le saccharose est une exception chez le B. coli. Sur 7 bacilles étudiés, un seul a attaqué le sucre de canne, les autres sont restés sans action. Ce sont des faits sur lesquels je crois devoir insister parce qu'on lit couramment dans les ouvrages classiques que le B. coli fait fermenter indistinctement le lactose et le saccharose, contrairement au bacille typhique qui ne les attaque pas. On s'exposerait donc à de graves erreurs de diagnostic si l'on employait l'un de ces sucres pour l'autre, comme le conseillent certains auteurs.

VI. — Action du coli-bacille et du bacille d'Eberth sur les nitrates. (Voir plus loin, page 33.)

VII. — Modification des fonctions du B. coli. (En collaboration avec M. G. Legros.) *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. L. II, p. 1075, 1900, et *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XVIII, p. 107, 1901.

Un grand nombre de travaux ont été entrepris dans le but de faire perdre au B. coli ses fonctions caractéristiques (fermentation du lactose et production d'indol) et de le rapprocher du bacille typhique.

Reprenant la question, nous avons expérimenté sur cinq colibacilles types isolés de l'intestin de l'adulte ou du nourrisson, et nous les avons soumis à des conditions dysgénésiques variées d'ordre chimique, par exemple en les cultivant dans une solution de peptone à 2 0/0, additionnée soit d'acide borique (de 0,60 à 1 0/0 suivant la résistance de l'espèce), soit de salol, soit d'iode ou bien encore en les maintenant en tubes scellés à 37° au contact de la bile humaine pure et stérile.

De nos cinq bacilles, deux seulement ont perdu la propriété de

donner de l'indol ; nous les désignerons par les lettres A et B.

Le coli-bacille A perd cette fonction par un quelconque des procédés que nous venons de citer. Cette perte semble définitive, elle persiste après quinze ensemencements successifs sur milieux usuels et deux passages sur cobayes, *mais il conserve toujours la propriété de faire fermenter le lactose.*

Le coli-bacille B. semble au contraire avoir perdu cette propriété, en ce sens qu'il ne produit plus de dégagement gazeux dans des milieux lactosés. Mais nous allons voir que l'abolition de cette fonction est plus apparente que réelle. D'abord le fait même qu'il est capable de coaguler le lait par acidification et de rendre acide les milieux lactosés suffirait à démontrer son action sur le lactose.

Nous avons prouvé, par des dosages rigoureux, que le lactose était en effet consommée par ce microbe, en très petite quantité il est vrai (0,208 et 0,320 0/0, au bout de huit jours), tandis que le même milieu ensemencé avec du bacille d'Eberth restait intact.

Ainsi la propriété d'attaquer le lactose persiste chez les B. coli les plus dégénérés ; mais pour la mettre en évidence il ne suffit pas de constater l'absence de dégagement gazeux dans les milieux sucrés, il faut de toute nécessité s'assure quer le sucre n'a pas été touché.

Il sera donc prudent de n'accepter qu'avec les plus grandes réserves les résultats d'expériences dans lesquelles cette preuve n'aura pas été faite. C'est pour faciliter cette constatation que nous avons imaginé un milieu lactosé très sensible dont nous parlons plus loin, page 42 (*Sur un milieu lactosé destiné à remplacer le petit-lait tournesolé de Petruchsky.*)

Pneumobacille de Friedlænder

I. — **Sur les fermentations provoquées par le pneumobacille de Friedlænder.** *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CXXI, p. 698, 1895.

II. — **Recherches sur le pneumobacille de Friedlænder.** (Premier mémoire.) *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. IX, p. 840, 1895.

III. — **Action du pneumobacille de Friedlænder sur les sucres.** *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. II, p. 529, 1895.

IV. — **Fermentations provoquées par le pneumobacille de Friedlænder.** *Bull. Soc. chimique*, 3e, t. XV, p. 87, 1896.

V. — **Action du pneumobacille de Friedlænder sur le xylose et l'arabinose.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVIII, p. 191, 1896.

VI. — **Recherches sur le pneumobacille de Friedlænder.** (Deuxième mémoire.) *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. X, p. 708, 1896.

VII. — **Sur diverses variétés de pneumobacille de Friedlænder isolées des eaux.** *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVIII, p. 260, 1896, et *Journ. de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. V, p. 158, 1897.

Brieger (1), le premier en 1883, constata que le pneumobacille de Friedlænder ensemencé dans une solution de glucose ou de saccharose produisait de l'acide acétique avec un peu d'acide formique et de l'alcool éthylique.

En 1891, P. Frankland (2) et ses élèves, reprenant l'étude des fermentations produites par ce bacille, cherchèrent à établir le bilan de ces fermentations par des analyses quantitatives. Le pneumobacille qui servit à leurs expériences provenait de l'Institut d'Hygiène de Berlin. Il faisait fermenter le glucose, le saccharose, le lactose, le maltose, le raffinose, le dextrine et la mannite.

Il était sans action sur la dulcite et sur la glycérine.

Les produits principaux de la fermentation du glucose et de la mannite étaient l'alcool éthylique et l'acide acétique avec une petite proportion d'acide formique et des traces d'un acide fixe, probablement d'acide succinique.

J'ai repris de mon côté les expériences de P. Frankland

(1) Brieger, *Zeitsch. f. Chemie*, VIII, p 306, et IX, p. 1.

(2) P. Frankland, A. Stanley et W. Frew, *Journ. of the Chem. Society*, LIX, p. 253, 1891.

avec un pneumobacille provenant de l'Institut Pasteur et présentant tous les caractères morphologiques attribués à cet organisme et je suis arrivé à des résultats tout à fait différents de ceux des auteurs anglais.

Non seulement le bacille de l'Institut Pasteur fait fermenter l'arabinose, le glucose, le galactose, la mannite, le saccharose, le maltose, le lactose, le raffinose, la dextrine et l'amidon, mais *il attaque énergiquement la glycérine et la dulcite*.

Les produits de la fermentation *varient avec la nature du sucre employé*. Ce sont l'alcool éthylique, l'acide acétique, l'acide lactique *gauche* et l'acide succinique; mais tandis que le glucose, le galactose, l'arabinose, la mannite et la glycérine donnent de l'acide lactique gauche à l'exclusion de l'acide succinique, le saccharose, le lactose et le maltose produisent à la fois de l'acide succinique et de l'acide lactique, tandis que la dextrine, les pommes de terre, le xylose et la dulcite ne donnent que de l'acide succinique.

L'acide acétique se rencontre toujours à l'état pur, sans mélange d'acide formique ou propionique.

Quant à l'alcool éthylique, moins abondant que les autres corps formés, il fait quelquefois défaut comme dans les fermentations de pommes de terre ou d'arabinose, ou bien il n'existe qu'à l'état de traces comme avec le glucose, le saccharose ou le maltose.

J'insisterai particulièrement sur ces faits que l'arabinose et la mannite ne fournissent que de l'acide lactique gauche, tandis que leurs isomères, la xylose et la dulcite donnent de l'acide succinique.

Nous avons donc sous les yeux l'exemple rare d'un ferment donnant des produits variables avec la nature du sucre qu'il détruit.

Sans doute il est prématuré de chercher à établir un rapprochement entre la fonction chimique ou la formule de constitution de ces hydrates de carbone et les produits de leur

fermentation ; toutefois, je ferai remarquer que l'acide lactique a été fourni exclusivement par les hydrates de carbone possédant la fonction alcool (à l'exception de la dulcite et du xylose) quel que soit le nombre de leurs atomes de carbone; que les sucres en C^{12} ont donné un mélange d'acide lactique et d'acide succinique, tandis que les hydrates de carbone d'un poids moléculaire élevé (amidon, dextrine) ont donné seulement de l'acide succinique.

Le pneumobacille que j'ai étudié se différenciait donc de celui de Frankland par la propriété qu'il avait d'attaquer la glycérine et la dulcite, mais aussi par la nature des produits formés et par l'énergie de son action, comme le montre l'exemple suivant se rapportant à une fermentation de 100 grammes de mannite examinée au bout de trente-six jours.

	L. Grimbert	P. Frankland
Alcool éthylique.	11. 40	6. 85
Acide acétique.	10. 60	4. 98
Acide lactique gauche. . .	58. 63	0. 00

Il faut donc en conclure qu'il existe au moins deux pneumobacilles de Friedlænder morphologiquement semblables, mais différant entre eux par leurs actions fermentatives.

Dans une seconde série d'expériences, j'ai étudié un certain nombre de bacilles de Friedlænder rencontrés dans les eaux. L'un d'eux provenait d'un village de Bretagne où sévissait la fièvre typhoïde, les autres avaient été isolés d'eaux minérales naturelles telles qu'on les trouve dans le commerce. Tous ces bacilles, au nombre de quatre, attaquaient la glycérine, mais deux d'entre eux étaient sans action sur la dulcite. Ces derniers, néanmoins, appartenaient bien au groupe du pneumobacille de l'Institut Pasteur, car ensemencés en même temps que les deux autres dans des milieux à base de glycérine ou de lactose, ils donnaient les mêmes produits que le bacille type, tenant compte ainsi de la nature du sucre fourni.

J'ai été amené dans le même travail à identifier le *Bacillus capsulatus*, isolé de l'eau par Mori, avec le pneumobacille de Friedlænder.

Diagnostic différentiel. — Il convient donc de distinguer dans les pneumobacilles de Friedlænder deux groupes bien distincts ayant respectivement pour type : l'un, le bacille de Frankland ; l'autre, celui que j'ai étudié ; mais ce dernier groupe se subdivise à son tour en deux variétés caractérisées par leur action sur la dulcite.

		Glycérine	Dulcite
Frankland		0	0
Grimbert	1re variété	+	+
	2e variété	+	0

Il sera bon toutefois de ne pas s'en tenir à cette simple constatation et de procéder à un ensemencement sur des milieux donnant des produits différents, par exemple la mannite et la dextrine.

Avec la mannite, le microbe de Frankland ne donne que de l'alcool éthylique et de l'acide acétique en petite quantité. Celui que j'ai étudié, quelle que soit la variété, donne en outre de l'acide lactique *gauche* en abondance ; de plus, sur la dextrine, l'acide lactique est remplacé par de l'acide succinique.

Depuis la publication de ces recherches la méthode de différenciation que je viens de décrire a permis à Nicolle et Hébert de retrouver, sur douze échantillons de bacilles de Friedlænder isolés d'angines membraneuses et de l'eau, quatre fois le bacille de Frankland et huit fois celui de notre deuxième variété (n'attaquant pas la dulcite) (1).

Nous allons voir que c'est également à cette variété qu'appartient le bacille qu'on désigne encore sous le nom de *Bacillus lactis aerogenes*.

VIII. — Identité du bacille aérogène du lait et du pneumobacille de

(1) Ch. Nicolle et A. Hébert, *Annales de l'Inst. Pasteur*, t. XI, pp. 67 et 80, 1897 et *C. R. de la Soc. de Biologie*, p. 916, 1898.

Friedlænder. *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CXXX, p. 1424, 1900. (En collaboration avec M. G. Legros.)

IX. — Mémoire détaillé sur le même sujet publié dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XIV, p. 479, 1900. Des extraits de ce travail ont paru dans :

X. — *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LII, p. 491, 1900.

XI. — *Journal. de Pharm. et de Chim.* 6°, t.II, p. 100, 1900.

Le *Bacillus lactis aerogenes*, découvert par Escherich dans les selles des nouveau-nés, retrouvé dans la fermentation spontanée du lait (Flügge), dans certaines affections urinaires, péritonéales et méningées, possède-t-il une individualité propre? Peut-on le considérer comme une espèce distincte du pneumobacille de Friedlænder avec qui il offre tant de points de ressemblance?

Denis et Martin (1), s'appuyant sur les caractères morphologiques des deux espèces et sur les résultats de l'inoculation aux animaux, concluent à l'identité ; d'autre part, les auteurs qui la repoussent ne donnent, comme éléments de différenciation, que des caractères secondaires et inconstants.

Il nous a donc paru intéressant de reprendre l'étude de ce bacille au point de vue de ses fonctions biochimiques. Nos recherches ont porté sur trois échantillons isolés de fermentations spontanées du lait. Un quatrième provenait du laboratoire de Nencki.

Tous ces bacilles se sont montrés identiques dans les différents milieux de culture : bouillon, gélatine en plaque et en piqûre, gélose, pommes de terre, etc. Ils faisaient fermenter la mannite, la glycérine, le glucose, le saccharose, le lactose et la dextrine. *Ils étaient sans action sur la dulcite.* Ils donnaient avec les divers sucres de l'alcool éthylique, de l'acide acétique, de l'acide lactique gauche et de l'acide succinique; mais, de même qu'avec

(1) *La Cellule*, 1893, p. 261.

le pneumobacille de Friedlænder, les produits formés variaient avec la nature du sucre attaqué et dans le même sens.

Ce sont là précisément les caractères de la deuxième variété de bacille de Friedlænder que j'ai décrite.

Dès lors, tombent les barrières qu'on a voulu élever entre les deux organismes, et, à moins de vouloir s'appuyer sur des caractères sans valeur, comme la teinte plus ou moins foncée de certaines cultures sur gélatine, on est bien forcé de reconnaître que le bacille décrit sous le nom de Bacille lactique aérogène n'est autre chose que le bacille de Friedlænder.

Bien entendu, l'espèce Friedlænder peut comporter un certain nombre de variétés, nous en avons déjà signalé deux, mais ces variétés, sous la dépendance de l'éducation de la semence, présentent un ensemble de propriétés communes suffisamment nettes pour les réunir en groupe unique dont les caractères sont :

1° l'immobilité ; 2° la présence de capsules dans le sang des animaux inoculés ; 3° la non liquéfaction de la gélatine ; 4° la non production d'indol ; 5° l'action énergique sur les hydrates de carbone donnant naissance à de l'alcool éthylique, à de l'acide acétique, et, suivant la nature des sucres, à de l'acide lactique ou à de l'acide succinique, ou bien encore à un mélange des deux.

Ferment tartrique

I. — Sur un nouveau ferment des tartrates, le « Bacillus tartricus ». *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLIX, p. 963, 1897. (En collaboration avec M. Ficquet.)

II. — Même sujet. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. VII, p. 97, 1898.

III. — Action du « Bacillus tartricus » sur le tartrate de chaux. Volume jubilaire de la Société de Biologie. Masson, 1899, p. 49.

IV. — Même sujet. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XI, p. 346, 1900.

V. — Production d'acétylméthylcarbinol par le « Bacillus tartricus ». *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CXXXII, p. 706, 1901.

VI. — Même sujet. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LIII, p. 304, 1901.

VII. — Même sujet. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XIII, p. 460, 1901.

VIII. — Production bio-chimique de l'acétylméthylcarbinol par le « Bacillus tartricus ». (Mémoire complet.) *Bulletin de la Soc. chimique*, 3e, t. XXV, p. 413, 1901.

Le *Bacillus tartricus* que j'ai isolé en 1897 avec la collaboration de M. L. Ficquet est un ferment actif des tartrates et des hydrates de carbone, qui se différencie nettement par ses propriétés biologiques des espèces étudiées autrefois par Pasteur (1), Fitz (2), Gautier (3) et Kœnig (4).

C'est le premier ferment tartrique qui ait été obtenu en culture pure.

Le *Bacillus tartricus* est un petit bacille de 1 à 2 μ de long doué de mouvements très vifs, se décolorant par la méthode de Gram. Il donne sur gélatine des colonies irrégulières ressemblant à celles du coli-bacille ; mais liquéfiant lentement la gélatine (du dixième au quinzième jour).

Il coagule le lait, et ne donne pas d'indol dans la solution de peptone.

Il fait fermenter un grand nombre d'hydrates de carbone, notamment le glucose, le saccharose, le lactose, la dextrine et la mannite.

Il produit dans ces fermentations outre les acides acétique et succinique, une petite quantité d'alcool éthylique, de l'acide lactique gauche et, de plus, un corps qui n'avait pas encore été signalé parmi les produits bactériens et que j'ai pu identifier avec l'acétylméthylcarbinol :

$$CH^3 - CO - CHOH - CH^3$$

(1) Pasteur, *Etude sur la bière*. Paris, 1876, p. 274.
(2) Fitz, *Bericht. d. deutsch. Gesellsch.*, 12, p. 475.
(3) A. Gautier, *C. R.* 1878, p. 1338.
(4) Kœnig, *Bericht. d. deutsch. Gesellsch.*, 1881, p. 211 ; 1882, p. 172.

En effet, quand on distille une culture de *B. tartricus* sur glucose maintenue neutre par addition de carbonate de chaux, on obtient une petite quantité d'alcool éthylique dans les premières portions de la distillation et le liquide aqueux qui passe ensuite présente les caractères suivants :

Il réduit la liqueur de Fehling à *froid*.

Il ne recolore pas la solution de fuchsine bisulfitée ; il ne donne pas d'iodoforme à froid avec l'iode et l'ammoniaque ; il ne donne pas de précipité à chaud avec le réactif au sulfate mercurique de Denigès ; il donne la réaction de Legal.

Chauffé au bain-marie bouillant avec de l'acétate de phénylhydrazine il donne une osazone abondante, cristallisée, jaune pâle.

Cette osazone est insoluble dans la plupart des dissolvants, à peine soluble dans l'alcool, plus soluble dans le benzène et dans l'acide acétique cristallisable.

Cristallisée dans ce dernier dissolvant, elle fond à 243°. Sa composition élémentaire répond à la formule :

$$C^{16}H^{18}Az^{4}$$

L'ensemble de ses caractères permet de l'identifier avec l'osazone du biacétyle :

$$CH^{3} - C[=Az - AzH - C^{6}H^{5}] - C[=Az - AzH - C^{6}H^{5}] - CH^{3}.$$

En effet, en oxydant cette osazone au moyen du bichromate de potasse en milieu acétique on obtient l'*osotétrazone* correspondante :

$$\begin{array}{l} CH^{3} - C = Az - Az - C^{6}H^{5} \\ \quad\quad\;\; | \quad\quad\quad\quad | \\ CH^{3} - C = Az - Az - C^{6}H^{5}. \end{array}$$

C'est un corps cristallisé en longues aiguilles rouge foncé légères et feutrées, solubles dans l'alcool, fondant à 151° et régénérant l'osazone primitive quand on le chauffe avec un excès de phénylhydrazine.

Un procédé très simple permet de mettre en évidence la

formation de cette osotétrazone. Il suffit de traiter une trace d'osazone par quelques gouttes de perchlorure de fer étendu en présence d'un mélange d'éther et d'alcool. Le liquide éthéro-alcoolique se colore aussitôt en rouge foncé et abandonne, par évaporation, les cristaux en aiguille de l'osotétrazone. C'est la réaction caractéristique de l'osazone des dicétones α.

Mais deux corps différents peuvent fournir l'osazone en question : le biacétyle : $CH^3 - CO - CO - CH^3$, et l'acétylméthylcarbinol, $CH^3 - CO - CHOH - CH^3$, corps obtenu par von Pechmann dans la réduction du biacétyle en liqueur acide (1).

Or, le biacétyle ne réduit pas la liqueur de Fehling et s'altère rapidement en liqueur alcaline en se transformant en *xyloquinone*. L'acétylméthylcarbinol, au contraire, réduit la liqueur cupro-potassique *même à froid* et n'est pas altéré par les alcalis. C'est précisément ce que fait notre liquide distillé. Malheureusement ce dernier corps se forme en quantité trop faible pour pouvoir être isolé en nature. Je l'ai toujours rencontré dans les fermentations de glucose, de saccharose, de lactose et de mannite, mais non dans celles de glycérine, de dextrine ou des tartrates.

Depuis la publication de mon mémoire, la présence de l'acétylméthylcarbinol a été signalée par M. Desmots (2) dans les fermentations provoquées par divers *mesentericus*.

C'est donc un élément de diagnostic biochimique de certaines bactéries à ajouter à tant d'autres et qui n'offre aucune difficulté si l'on suit la marche méthodique que j'ai indiquée.

Action sur les tartrates. — Le *Bacillus tartricus* attaque énergiquement le tartrate de chaux et le tartrate d'ammoniaque en donnant seulement de l'acide succinique et de l'acide acétique sans traces d'alcool ni d'acétylméthylcarbinol. Il se dégage, en outre, de l'acide carbonique et de l'hydrogène.

(1) *D. Chem. Ges.*, XXIII, p. 2421.
(2) DESMOTS, Production de l'acétylméthylcarbinol par les bactéries du groupe du *Bacillus mesentericus*. *C. R. de l'Académie des sciences*, t. CXXXVIII, p. 581, 1904.

Le *B. tartricus* n'agit comme ferment du tartrate de chaux que si on lui fournit un aliment azoté, mais il est peu exigeant sur la nature de l'azote alimentaire. Il se contente très bien d'une solution renfermant par litre 0 gr. 50 de sulfate et 0 gr. 50 de phosphate d'ammoniaque.

Quand on remplace l'azote ammoniacal par de l'azote albuminoïde sous forme de peptone, la nature des produits formés reste la même, mais le rapport varie entre l'acide acétique et l'acide succinique. Cela tient à ce que le *B. tartricus* détruit en partie l'acide succinique qu'il fabrique et cette destruction est d'autant plus grande que l'aliment qu'on lui offre lui fournit plus d'énergie. C'est ainsi que du tartrate de chaux additionné d'une solution de peptone produira d'autant moins d'acide succinique que sa teneur en peptone sera plus élevée. Cette attaque du succinate de chaux formé a lieu pendant la décomposition du tartrate ; elle se poursuit aussi après la destruction du tartrate, si bien qu'on ne trouve plus que de l'acide acétique dans les vieilles cultures.

Bactéries dénitrifiantes

MÉCANISME DE LA DÉNITRIFICATION

I. — Action du B. coli et du B. d'Eberth sur les nitrates. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. L, p. 385, 1898.

II. — A propos de l'action du B. coli et du B. d'Eberth sur les nitrates. Réponse à MM. Hugounenq et Doyon. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. L, p. 657, 1898.

III. — Procédé de dosage des nitrites. (Voir p. 58.) *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. L, p. 1134, 1898.

IV. — Action du B. coli et du B. d'Eberth sur les nitrates. *C. R. de l'Acad. des sciences*, t. CXXVII, p. 1030, 1898.

V. — Même sujet. *C. R de la Soc. de Biologie*, t. L, p. 1135, 1898.

VI. — Mémoire complet dans : *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XIII, p. 67, 1899.

VII. — Extrait publié dans *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. IX, p. 52, 1899.

Dans le premier mémoire publié sur cette question je montre que, contrairement aux assertions de Hugounencq et Doyon (1), le B. coli et le B. d'Eberth ne dégagent pas d'azote quand on les ensemence dans une solution de peptone nitratée. Mais comme, d'autre part, on obtient un dégagement gazeux quand on remplace la solution de peptone par du bouillon de viande peptoné, j'ai recherché la cause de cette différence d'action et l'origine de l'azote produit, ce qui m'a conduit à démontrer pour la première fois l'existence de deux catégories de ferments dénitrifiants : les ferments *directs* et les ferments *indirects*.

Je me suis adressé à cet effet aux bacilles déjà nommés et au Bacille pyocyanique qui est un ferment énergique des nitrates, afin de comparer leur action.

J'ai institué un grand nombre d'expériences dans lesquelles j'ai analysé et dosé les gaz dégagés, l'azotate détruit, l'azotite restant et ce que j'appelle l'*azote amidé*, c'est-à-dire l'azote fourni par les matières amidées complexes de mes milieux de culture avant toute intervention microbienne. J'ai opéré tantôt dans des solutions de peptone renfermant 1 % de nitrate de potasse pur, tantôt dans les mêmes solutions additionnées d'extrait de viande.

Pour la technique employée, ainsi que pour la nouvelle méthode de dosage des nitrites en présence de nitrates, je ne fais que renvoyer aux mémoires originaux.

Le premier fait que j'ai mis hors de doute c'est que le B. coli et le B. d'Eberth ne peuvent attaquer les nitrates qu'autant que le milieu renferme des principes amidés. Dans une simple

(1) *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLIX, p. 198, 1897.

solution peptonée nitratée l'action de ces microorganismes se borne à la production de nitrite dont la teneur n'a jamais dépassé 4 %.

Mais si on ajoute au milieu de l'extrait de viande ou qu'on le remplace par du bouillon, l'attaque a lieu avec production d'azote et d'acide carbonique. Dans ce cas le volume d'azote dégagé est toujours supérieur *au moins du double* à celui qui correspond à l'azotate détruit; par conséquent, cet azote ne provient pas exclusivement des nitrates. Il est fourni par les matériaux amidés du bouillon ou de l'extrait de viande sur lesquels réagit l'acide nitreux résultant de l'action des bactéries sur les nitrates, réaction analogue à celle qui se passe entre l'acide nitreux et l'urée :

$$CO(AzH^2)^2 + 2\,AzO^2\,H = 2\,Az^2 + CO^2 + 3H^2O.$$

La réaction neutre ou alcaline du milieu n'est pas une objection à la formation possible *d'acide nitreux*, celui-ci se détruisant d'ailleurs au contact d'une amide, au fur et à mesure de sa production.

L'expérience suivante nous donnera d'utiles renseignements à cet égard :

Dans une cloche à robinet remplie de mercure, introduisons successivement une solution de nitrite de potasse à 1 % par exemple, puis une solution d'urée et enfin un grand excès de lessive de soude pure, colorons le tout par de la phtaléine et faisons arriver dans le mélange, par très petites portions à la fois, de l'acide sulfurique étendu en quantité insuffisante pour saturer la soude. A chaque addition d'acide, un dégagement d'*azote* a lieu et cependant le milieu reste fortement alcalin. En effet, chaque goutte d'acide au moment où elle arrive dans la solution alcaline se trouve, au point où elle tombe, en excès pendant un temps très court, mais suffisant pour agir sur le nitrite. Il en résulte la mise en liberté d'acide nitreux qui réagit sur l'urée pour donner de l'azote et CO^2 ; ce dernier est absorbé par la soude et l'azote seul se dégage.

Une réaction analogue ne peut-elle se passer dans les milieux de culture ?

Si au lieu du B. typhique ou du B. coli on s'adresse au B. pyocyanique, l'attaque du nitrate a lieu même en solution peptonée et le volume de l'azote dégagé correspond exactement à celui du nitrate décomposé. De plus, il ne se dégage pas trace d'acide carbonique. Ce dernier, résultant de la combustion du carbone organique par l'oxygène du nitrate décomposé, se retrouve tout entier à l'état de carbonate de potasse, d'où l'alcalinité très prononcée du milieu à la fin de la fermentation.

La différence d'action de ces deux catégories de microbes est donc frappante.

D'une part (B. pyocyanique), attaque directe du nitrate, utilisation de son oxygène pour brûler le carbone et fixation de CO^2 formé sur la base devenue libre.

D'autre part (B. coli, B. d'Eberth), réduction du nitrate en nitrite et réaction secondaire entre celui-ci et les matériaux amidés apportés par le milieu de culture.

Mais pour que cette réaction se produise, il faut l'intervention probable d'un acide formé sans doute aux dépens de certaines substances du bouillon, acide qui sature la base au fur et à mesure qu'elle devient libre, d'où neutralité de la liqueur.

J'ai donc proposé de désigner sous le non de *ferments dénitrifiants vrais* ou *directs*, ceux qui, à l'exemple du B. pyocyanique, dégagent l'azote des nitrates en solution peptonée, et de réserver la dénomination de *ferments dénitrifiants indirects* à ceux qui, comme le B. coli, n'obtiennent ce résultat qu'en présence des principes amidés du bouillon.

Le travail d'où dérivent ces conclusions date de 1898. Il ne semble pas avoir été lu en Allemagne où la bataille continue à se livrer autour de théories hasardées concernant le mécanisme de la dénitrification, théories en flagrante contradiction avec les faits d'observation et que leurs auteurs n'auraient

certainement pas émises s'ils avaient eu connaissance de mes travaux.

Par exemple, d'après Marpmann (1) de Leipzig, les bactéries, par l'intermédiaire de l'hydrogène naissant, réduisent d'abord les nitrates en nitrites et en sels ammoniacaux, puis décomposent ces derniers en produisant un acide.

Cette théorie semble se rapprocher de la mienne en ce qui concerne les ferments indirects, mais elle n'explique pas la formation d'acide carbonique. Dans tous les cas elle est en complet désaccord avec les faits quand il s'agit des ferments directs.

Pour Wolf (2) c'est l'acide carbonique formé qui agirait sur les nitrites réduits par l'hydrogène et les décomposerait en azote et en carbonate!! L'auteur ignore qu'en agissant sur un nitrite un acide produit un dégagement de *bioxyde d'azote* et non d'azote.

Tous les autres mémoires sont de cette valeur, à l'exception de ceux de Weissemberg (3) qui, vingt ans après Gayon et Dupetit (4), arrive aux mêmes conclusions que ces derniers concernant les ferments dénitrifiants directs, savoir : que la dénitrification est une sorte de respiration intramoléculaire; les bactéries enlèvent au nitrate son oxygène pour brûler le carbone alimentaire et produisent ainsi CO^2 qui se fixe sur la base alcaline tandis que l'azote se dégage.

Weissemberg admet aussi que d'autres bactéries peuvent donner de l'azote par réduction des nitrates en nitrites et action secondaire du nitrite formé sur les amides ou acides amidés du milieu, mais, pour lui, cette réaction ne peut se faire qu'en milieu acide.

Or j'ai démontré que cette dernière condition n'était pas nécessaire.

(1) *Centralb. f. Bakt.* 2e Abt. t. V, p. 67. 1899 et t. IX p. 848, 1902.
(2) *Centralbl. f. Bakt.*, 2e Abt., t. V, p. 682, 1899 et t. VI, p. 160, 1900.
(3) *Centralbl. f. Bakt.*, 2e Abt., t. VIII, p. 166. 1902.
(4) *C.R. de l'Ac. des sciences*, t. XCV, p. 644, 1365, 1882, et *Annales de la Soc. agronomique*, t. I, p. 226, 1885.

Cette réserve faite, on voit que Weissemberg reconnaît implicitement l'existence des ferments directs et indirects, existence que j'avais démontrée quatre ans auparavant dans un mémoire que l'auteur en question aurait eu intérêt à connaître.

En résumé je suis bien obligé de reconnaître que deux auteurs seulement ont vu clair dans cette question du mécanisme de la dénitrification : Gayon et Dupetit en 1882-1885 et moi-même en 1898, et que depuis cette époque aucun travail sérieux n'est venu infirmer nos conclusions.

Les Sérums thérapeutiques. — Un vol. in-8°, de 155 pages. O. Doin, éditeur. Paris, 1899.

Dans ce travail, qui a été présenté comme thèse d'Agrégation, je me suis proposé d'exposer le plus simplement et le plus clairement possible l'état actuel de la sérothérapie dans ses rapports avec l'immunité, en laissant volontairement dans l'ombre tout ce qui se rattache aux applications cliniques.

Dans la première partie, consacrée aux généralités, j'ai résumé les différentes phases par lesquelles ont passé nos idées sur l'immunité et les modifications successives apportées aux procédés d'immunisation.

Dans la seconde, j'ai étudié plus spécialement les sérums antitoxiques et les travaux publiés sur la nature et l'action des toxines et des antitoxines.

Dans la troisième, j'ai réuni les sérums préventifs mais non antitoxiques.

Pour chaque sérum j'ai étudié successivement : 1° Les caractères du microbe infectieux; 2° les procédés employés pour immuniser les animaux contre ce microbe; 3° les propriétés du sérum de l'animal immunisé.

Divers

I. — Sur une épidémie de Micrococcus prodigiosus. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XIV, p. 547, 1886.

Il s'agit d'une sorte d'envahissement quotidien par le *Micrococcus prodigiosus* des réserves de viande cuite de l'hôpital de la Clinique et dont la brusque disparition coïncida avec un abaissement de la température.

Je ne me contentai pas de déterminer le microorganisme, cause de cette épidémie, mais j'étudiai particulièrement la matière colorante rouge qu'il sécrète, matière colorante que ses propriétés physiques et chimiques rapprochent singulièrement de la fuchsine.

II. — Sur quelques analyses bactériologiques d'eaux. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXVIII, p. 393, 1893.

Application du procédé Péré à la recherche du B. coli et du bacille typhique dans les eaux, et modification pratique de ce procédé.

III. — Etude des eaux dites de Seltz et de quelques eaux minérales. (En collaboration avec M. le professeur Moissan.) *Bulletin de l'Académie de médecine*, séance du 20 mars 1894, et *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXIX, p. 424, 1894.

Nous avons, dans ce travail, soumis à l'analyse bactériologique des eaux de Seltz et des eaux minérales embouteillées, telles qu'on les rencontre dans le commerce, dans le but de nous renseigner sur leur pureté microbienne.

Dans chaque échantillon nous avons procédé à la numération des bactéries et à la recherche des microbes pathogènes, particulièrement à celle du B. coli et du bacille typhique, d'après la méthode de Péré.

Les eaux que nous avons examinées se divisent en trois catégories.

1o Eaux de Seltz ; 2o eaux naturelles gazéifiées ; 3o eaux minérales proprement dites.

Les eaux de Seltz nous ont donné de 600 à 6.900 colonies par centimètre cube, sans bactéries pathogènes ; les eaux gazéifiées (Atlas, Chantilly) de 12.500 à 162.000 colonies, sans coli-bacille; les eaux minérales naturelles se sont montrées particulièrement riches en microbes — de 2.000 à 183.400 colonies. Sur 23 échantillons nous avons rencontré 9 fois le B. coli et 2 fois une bactérie que nous avons désignée sous le nom de pseudo-coli mais que j'ai identifiée plus tard avec le pneumobacille de Friedlænder.

Cette pollution des eaux minérales embouteillées ne peut être attribuée qu'au peu de soin avec lequel sont pratiqués leur captage et leur embouteillage, car l'eau, à la sortie de la source, peut être considérée comme très pure.

Notre communication a eu pour effet de provoquer l'élaboration de nouveaux règlements obligeant les sociétés concessionnaires d'eaux minérales à apporter des modifications et des améliorations dans le captage et dans l'embouteillage de leurs eaux de manière à les mettre à l'abri de toute contamination extérieure.

IV. — Sur la stérilisation de l'eau. *Bulletin de la Société de Thérapeutique*, 2e, t. XXI, p. 147, 1894, et *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXX, p. 60, 1894.

Je montre, avec expériences à l'appui, qu'il est possible de détruire toutes les bactéries pathogènes d'une eau potable en la maintenant à la température du bain-marie bouillant pendant une demi-heure dans des bouteilles parfaitement bouchées.

On évite ainsi la perte des gaz de l'eau, qui reste limpide et agréable à boire après refroidissement, ce qu'on n'obtient pas avec la simple ébullition.

V. — Sur la préparation du milieu d'Elsner. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVIII, p. 722, 1896.

VI. — Sur un milieu d'Elsner artificiel. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. XLVIII, p. 815, 1896.

Le milieu d'Elsner est une gélatine à base de macération de pulpe de pommes de terre, possédant une réaction légèrement acide, et à laquelle on ajoute 1 % d'iodure de potassium. Ce milieu a été préconisé par son auteur pour la recherche du bacille typhique en présence du B. coli, particulièrement dans les selles des typhiques.

Je démontre d'abord que la réaction acide du milieu est due en grande partie à l'acidité de la gélatine et non à celle du jus de pommes de terre, et, comme elle varie d'une gélatine à l'autre, je propose de fixer le titre acidimétrique du milieu à 1 gr. de SO^4H^2 par litre, ce qui correspond à peu près à l'emploi de 5 centimètres cubes d'eau de chaux pour neutraliser 10 centimètres cubes de gélatine, en employant la phénolphtaléine comme indicateur.

Je donne ensuite les indications nécessaires pour une préparation rationnelle de cette gélatine, ce que n'avait pas fait Elsner.

Je démontre aussi qu'on obtient des résultats identiques en employant soit la gélatine d'Elsner iodurée, soit la même gélatine sans iodure, soit tout simplement une gélatine peu nutritive préparée avec du bouillon simple.

J'ai pu, à l'aide de ces trois milieux, isoler le Bacille typhique, non seulement de son mélange avec le coli-bacille, mélange préparé artificiellement et examiné aussitôt, mais aussi de selles de typhiques (4 fois sur 6).

Ce qu'il faut retenir de ces faits, c'est que tout milieu peu riche en matières nutritives pourra permettre au Bacille d'Eberth de se développer à côté du coli-bacille.

Dans une deuxième note, je propose de remplacer la gélatine d'Elsner, au jus de pomme de terre, par un milieu ne renfermant, à côté de la gélatine nécessaire à sa consistance, que des substances parfaitement définies, et offrant, par conséquent, l'avantage d'être toujours identique à lui-même. Ce milieu d'Elsner artificiel m'a donné les mêmes résultats que ceux que je viens de citer.

VII. — Sur un milieu lactosé dsstiné à remplacer le petit-lait tournesolé de Petruchsky. (En collaboration avec M. G. Legros.) *C. R. de la Société de Biologie*, t. LIII, p. 912, 1901, et *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XIV, p. 500, 1901.

La propriété que possède le B. coli d'attaquer le lactose et qui persiste encore chez les races les plus dégénérées (1) est mise à profit pour différencier ce bacille d'avec le bacille typhique.

On a, dans ce but, imaginé un grand nombre de procédés qui tous reposent sur ce fait que l'attaque du lactose par le coli-bacille donne naissance à des acides. Par conséquent, tout milieu renfermant à la fois du lactose et un indicateur coloré capable de virer sous l'action des acides pourra être utilisé pour cette recherche. Le nombre de ces milieux est considérable, mais ils manquent tous de sensibilité, et il ne peut en être guère autrement. En effet, la plupart de ces milieux sont à base de gélatine ou de gélose nutritives plus ou moins alcalinisées. D'autres renferment comme indicateur des couleurs d'aniline décolorées par un excès d'alcali, et il peut arriver que cet excès soit suffisant pour saturer la faible acidité développée par un coli-bacille affaibli, et le virage ne se produira pas, d'où erreur de diagnostic.

En Allemagne, on fait grand cas d'un petit-lait tournesolé proposé, il y a une dizaine d'années, par Petruchsky et qui se vend sous cachet aux laboratoires.

Nous démontrons dans notre mémoire que la préparation de ce petit-lait telle que l'a donnée son auteur, introduit fatalement dans le milieu une petite quantité de glucose, de sorte que le bacille d'Eberth qui y est ensemencé y détermine une légère acidité — ce qui suffit pour en faire rejeter l'emploi — et nous proposons de le remplacer par une solution de lactose chimiquement pur additionnée d'une petite quantité de peptone, le tout parfaitement neutralisé. Après stérilisation à la bougie de

(1) L. Grimbert et G. Legros, *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LII, p. 1075, 1900.

porcelaine on ajoute dans chaque tube à essai une quantité suffisante de teinture de tournesol sensibilisée et stérilisée.

Ainsi préparé, ce milieu est d'une sensibilité exquise ; ensemencé avec du bacille d'Eberth, il conserve sa teinte violacée indéfiniment. Il vire au rouge avec les coli-bacilles les plus dégénérés, enfin, il offre l'avantage de pouvoir être préparé très facilement par tous les laboratoires.

Dans la formule de préparation que nous donnons dans notre mémoire original on peut remplacer le lactose par d'autres hydrates de carbone et avoir ainsi à sa disposition une série variée de milieux se prêtant à l'étude de l'action des bactéries sur les sucres.

I. — **De l'unification des méthodes de culture en bactériologie.** *Archives de Parasitologie*, t, I, p. 191, 1898.

a) *Comptes rendus du XIII*e *Congrès international de Médecine.* — Section de Bactériologie et de Parasitologie. Séance du 8 août 1900. p. 187. Masson, éditeur.

b) *Comptes rendus du IX*e *Congrès international de Pharmacie.* — 3e section. (Chimie biologique, Bactériologie, Hygiène.) 1900, p. 278. Imprimerie Paul Dupont.

Le diagnostic d'une espèce microbienne repose sur l'observation de ses caractères morphologiques et biologiques. L'aspect sur les différents milieux, les modifications qu'elle fait subir à ces milieux, les réactions qu'elle provoque sont autant de documents qui concourent à établir son identité.

Malheureusement, la plupart des traités qui s'occupent du diagnostic des bactéries ne sont que des catalogues où celles-ci viennent se ranger par ordre alphabétique sous le nom que lui a imposé l'auteur qui les a découvertes ou qui a cru les découvrir. La description de leurs caractères, ne suivant aucun plan arrêté, offre les variations les plus déconcertantes. Les uns s'attachent surtout à la morphologie, les autres à l'aspect

seul des cultures ; la plupart laissent dans l'ombre les fonctions biochimiques si importantes cependant.

De là la difficulté qu'on éprouve à répéter une expérience décrite, faute de pouvoir se placer dans des conditions d'expériences rigoureusement identiques.

Aussi, voit-on souvent le même organisme découvert plusieurs fois par des expérimentateurs différents et affublé par chacun d'eux d'un nom nouveau.

Il est donc à souhaiter de voir une entente s'établir entre tous les bactériologistes pour adopter une marche méthodique et unique dans la description des bactéries, en ayant soin de bien spécifier les conditions des expériences. Il faudrait, dans ce *modus faciendi*, donner une large part à l'action chimique des microbes : fermentation des hydrates de carbone ou des alcools polyatomiques, formation d'indol, réduction des nitrates, production de diastases diverses, etc. La difficulté sera de n'accorder de l'importance qu'aux caractères les plus constants et qui sembleront résister davantage à l'influence des changements de milieu. Le choix en sera délicat ; il faudra savoir se borner, sous peine de voir se multiplier à l'infini la subdivision des espèces et des races.

Il faudra se rappeler que les propriétés biologiques d'un microbe peuvent présenter des variations considérables, suivant la nature et la réaction du milieu, suivant l'âge et l'éducation de la semence ; mais qu'il sera toujours possible de reproduire une réaction, en se replaçant dans les conditions rigoureuses qui l'ont fait naître.

Ce sont précisément ces conditions qu'il faut définir. Pour certaines analyses spéciales, analyses des sucres, des vins, des eaux et des engrais, des Congrès de chimistes ont fixé, après discussion, les règles à suivre et les réactifs à employer pour rendre les résultats comparables. Il faut faire de même en Bactériologie. Et, pour cela, les deux règles suivantes s'imposent :

1° *Déterminer et fixer la composition des milieux de culture universellement employés et le mode rationnel de leur préparation.*

2° *Etablir des règles conventionnelles pour l'examen des propriétés morphologiques et biologiques d'un microbe; c'est-à-dire, dresser la liste des épreuves à lui faire subir pour mettre en évidence ses diverses fonctions.*

Ce sont ces propositions que j'ai passées en revue dans le mémoire publié dans les *Archives de Parasitologie,* mémoire qui servit de base aux communications que j'ai faites, un peu plus tard, l'une au XIII° Congrès international de Médecine en 1900, l'autre au IX° Congrès international de Pharmacie de la même année.

La première partie de mon mémoire est consacrée à l'étude critique des milieux de culture usuels, puis j'expose et je développe, dans la deuxième partie, le plan d'une marche méthodique pour la détermination des fonctions biocbimiques des microbes : 1° *Biologie générale et morphologie,* comprenant l'examen microscopique, la détermination de la température optima de culture, la résistance du microbe à la chaleur, etc. ; 2° *Caractères des cultures en milieux usuels:* bouillon, gélatine, gélose, sérum, etc. ; 3° *Action sur les matières azotées:* peptone, albumine cuite, lait, urée, nitrates ; 4° *Action sur les hydrates de carbone* et détermination des produits formés.

J'aurais pu donner une plus grande extension à cette liste, mais j'estime que, telle qu'elle est, elle comprend un nombre suffisant de réactions pour fournir les éléments d'un premier travail de classification et de révision de la flore bactérienne.

Se fera-t-il jamais ? J'en doute.

Mon travail toutefois n'aura pas été inutile. Un grand nombre de bactériologistes, surtout en France, s'en sont inspirés pour mettre un peu d'ordre dans la description d'espèces nouvelles qu'ils ont découvertes, d'autres pour établir des caractères de différenciation entre des espèces considérées comme identiques.

J'ajouterai qu'il est maintenant cité dans tous les ouvrages classiques de Microbiologie.

II. — **Diagnostic des bactéries par leurs fonctions biochimiques.** Thèse pour le Doctorat en médecine. F. R. de Rudeval, éditeur. Paris 1903, et *Archives de Parasitologie*, t. VII, p. 237, 1903.

Ce travail est le développement de mon mémoire sur l'*Unification des méthodes de culture en bactériologie*, mis au point et corrigé.

Il se divise en quatre parties :

Dans la première, je reprends la question des milieux de culture et des moyens d'arriver à leur unification.

Dans la seconde, j'expose le plan d'une marche méthodique permettant de passer en revue les principales fonctions biochimiques des Bactéries, en vue de leur diagnostic.

Dans la troisième, je décris les procédés d'analyse et de dosage des produits bactériens formés dans les cultures.

Dans la quatrième enfin, j'expose les résultats que m'ont donnés les méthodes précédentes dans l'étude de quelques espèces microbiennes.

Ce travail a été couronné par la Faculté de Médecine.

III. — **Unification des procédés d'analyse bactériologique des eaux.** Rapport présenté au XI[e] Congrès international d'Hygiène et de Démographie tenu à Bruxelles en septembre 1903. Un résumé de ce rapport a paru dans le *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6[e], t. XVIII, pp. 372-413, 1903.

Le Congrès d'Hygiène tenu à Paris en 1900 avait émis le vœu de voir unifier les méthodes d'analyse bactériologique des eaux.

Le Comité d'organisation du Congrès d'Hygiène et de Démographie de Bruxelles (1903) inscrivit cette question à l'ordre du jour et demanda un rapport sur ce sujet à MM. Lœffler pour l'Allemagne, Malvoz pour la Belgique et Grimbert pour la France.

C'est de ce rapport qu'il est question ici.

Il fut présenté à la première section du Congrès et discuté en même temps que celui de Lœffler.

Le principe de l'unification fut adopté et l'assemblée, dans le but de fixer les méthodes de recherche des Bactéries pathogènes de l'eau, émit le vœu de voir chaque chef de laboratoire officiel préciser les procédés qu'il emploie et les raisons qui ont dicté son choix.

TITRE III

CHIMIE BIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE

I. — Examen d'un liquide d'ascite. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XIII, p. 54, 1886.

Il s'agissait d'un liquide d'ascite chyleuse renfermant 4 grammes par litre de matière grasse.

II. — Sur un nouveau mode de recherche de l'urobiline dans les urines. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XVIII, p. 481, 1888.

Ce procédé consistait à mélanger l'urine avec son volume d'acide chlorhydrique et à chauffer le tout jusqu'à un commencement d'ébullition. Après refroidissement, on agite avec de l'éther qui présente une fluorescence verte s'il y a de l'urobiline en quantité notable.

J'ai reconnu bientôt que cette réaction n'était pas très sensible et pouvait être masquée par la présence dans l'urine des dérivés indoxyliques.

Je l'ai depuis remplacée par celle que je décris plus bas (VI).

III. — Analyse d'un liquide de spina-bifida. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXIII, p. 331, 1891.

Ce liquide à réaction alcaline renfermait par litre 3 gr. 10 de matières albuminoïdes, 6 gr. 69 de chlorure de sodium,

2 gr. 31 de phosphates et sulfates, et laissait 13 gr. 10 de résidu sec.

J'ai pu y déceler en outre la présence de la lécithine.

IV. — Remarques sur la recherche du sucre dans l'urine par la liqueur de Fehling. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5°, t. XXV, p. 421, 1892.

Il arrive parfois, quand on soumet une urine à l'essai de la liqueur de Fehling, qu'on obtient un précipité verdâtre, lent à se former et qui ne se dépose que difficilement. Peut-on attribuer cette réduction au glucose ou à une autre substance réductrice, et quelle est sa signification ?

Si à une urine ne donnant aucune réduction avec la liqueur de Fehling on ajoute de faibles quantités de glucose pur variant de 0 gr. 50 à 2 grammes, on obtient, même après défécation au sous-acétate de plomb, avec la liqueur cupropotassique, des précipités ne se formant que par refroidissement et dont la teinte varie du bleu verdâtre au vert pomme ou au vert olive.

Des solutions *aqueuses* de glucose au même titre ont toujours donné un précipité très net d'oxydule de cuivre franchement rouge, mais qui n'apparaissait que par refroidissement dans les solutions de faible concentration (0 gr. 50 à 1 gramme p. $^0/_{00}$).

Il y a donc dans l'urine des substances non précipitables par le sous-acétate de plomb, qui entravent la précipitation de l'oxydule de cuivre.

J'ai démontré qu'il s'agissait de substances analogues à la créatinine.

En effet, si à une solution de glucose au millième on ajoute 1/2000 d'extrait de viande on obtient le même précipité verdâtre qu'avec l'urine faiblement sucrée. Si on augmente la dose d'extrait de viande, la précipitation n'a plus lieu et on obtient une décoloration de la liqueur de Fehling.

C'est donc bien à des bases analogues à la créatinine, sinon à la créatinine elle-même qu'il faut attribuer cette réduction anormale de certaines urines sucrées. Le fait paraîtra très vraisemblable si l'on réfléchit qu'un homme éliminant en moyenne de 0 gr. 40 à 1 gramme de créatinine par litre d'urine, cette quantité pourra se trouver égale ou supérieure à celle du glucose.

V. — Présence du glucose dans le liquide céphalorachidien. (En collaboration avec V. Coulaud.) *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LV, p. 186, 1903 et *Journal de Pharm. et de Chim*, 6ᵉ, t. XVII, p. 284, 1903.

Ce travail a été l'objet d'une communication au Vᵉ Congrès international de chimie appliquée de Berlin (1903), et a été publié dans le 4ᵉ volume des Comptes rendus de ce Congrès, p. 76.

Les auteurs sont d'accord pour admettre dans le liquide céphalorachidien de l'homme la présence d'un corps réducteur que les uns ont attribué sans preuves au glucose, et d'autres à la pyrocatéchine. Les expériences décisives de Guerbet ont montré que l'hypothèse de l'existence de ce dernier corps devait être rejetée.

Dans le but de déterminer la nature de la substance réductrice, nous avons soumis à l'épreuve de la phénylhydrazine un grand nombre de liquides céphalorachidiens provenant soit du service de M. Widal, soit de l'hôpital Broca, et n'appartenant pas à des glycosuriques. Nos échantillons étaient préalablement déféqués à l'aide du réactif de Patein et en suivant la technique publiée par cet auteur.

Dans 19 cas sur 22, nous avons obtenu une osazone se formant le plus souvent par refroidissement. Cette osazone présentait deux formes cristallines assez distinctes : petits faisceaux en aiguilles analogues à ceux que l'on obtient dans des solutions de glucose étendues, ou bien longs cristaux flexueux partant d'un centre commun et donnant à la prépa-

ration comme un aspect chevelu. Ayant réuni à part l'osazone provenant de plusieurs échantillons offrant cette dernière particularité, nous l'avons soumise, après dessiccation et purification au benzène, à l'action de l'eau chaude, de l'alcool methylique à froid et de l'acétone étendue. Elle est restée insoluble dans ces divers réactifs. Desséchée à 100°, nous avons déterminé son point de fusion au bloc de Maquenne par la méthode de la fusion instantanée de Bertrand, en opérant parallèlement avec une glucosazone pure, et nous avons obtenu le point de fusion de 229°-231°.

Enfin, dissoute à chaud dans une petite quantité d'alcool à 60°, elle a laissé par refroidissement se déposer des cristaux en branches de genêt, caractéristiques de la glucosazone.

La substance réductrice de nos liquides céphalorachidiens est donc bien du glucose.

VI. — Recherche de l'urobiline dans les urines. — *C. R. de la Soc., de Biologie*, t. LVI, p. 599, 1904, et *Journal de Pharm. et de Chim.* 6e t. XIX, p. 425, 1904.

C'est une modification du procédé de Roman et Delluc appliqué, non plus à l'urine brute, mais à l'urine déféquée par le réactif au sulfate mercurique de Denigès.

A 30 centimètres cubes d'urine on ajoute 20 centimètres cubes de la solution de sulfate mercurique de Denigès, on laisse en repos pendant quelques minutes et on filtre. Le liquide filtré est agité dans une ampoule à décantation avec 5 centimètres cubes de chloroforme. Ce dernier est séparé et filtré sur un petit filtre de papier ou de coton, et on le reçoit dans un tube à essai. On verse alors goutte à goutte une solution alcoolique d'acétate de zinc au millième tant qu'il se produit un trouble. Au moment où la liqueur s'éclaircit, apparaît la fluorescence verte caractéristique de la présence de l'urobiline.

Ce procédé est d'une sensibilité remarquable et bien supé-

rieur à l'examen spectroscopique ; il m'a permis de déceler des traces d'urobiline dans des urines très chargées de pigments biliaires et riches en indoxyle.

VII.—Recherche des pigments biliaires dans l'urine. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LVII, p. 346, 1905, et *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXII, p. 487, 1905.

Après avoir montré que la réaction de Gmelin n'est pas applicable à la recherche des pigments biliaires dans l'urine, et après avoir signalé les points faibles des procédés de Jolles, de Hammarsten et de Salkowski, je propose à mon tour la technique suivante qui tient à la fois du procédé de Hammarsten et de celui de Salkowski, mais qui est plus simple, plus sensible, et qui s'applique à tous les cas.

On ajoute à 10 centimètres cubes d'urine 5 centimètres cubes d'une solution de chlorure de baryum à 10 %, on agite et on centrifuge. Le précipité formé de sulfate, de phosphate et de bilirubinate de baryum est délayé dans 4 centimètres cubes d'alcool à 90 degrés renfermant 5 % de son volume d'acide chlorhydrique, et on porte le tout dans un bain-marie bouillant pendant une minute environ. On laisse le précipité se déposer au fond du tube et on examine le liquide surnageant.

Trois cas peuvent se présenter :

1° La liqueur est incolore : absence de pigments biliaires.

2° La liqueur est colorée en bleu verdâtre ou en vert foncé : présence de pigments biliaires.

3° La liqueur présente une teinte brunâtre. Cela peut provenir de ce que l'acide chlorhydrique contenu dans l'alcool a été insuffisant pour oxyder tout le bilirubinate de baryum. — Dans ce cas, on ajoute dans le tube *deux gouttes* d'eau oxygénée à 10 volumes et on le porte de nouveau au bain-marie :

La teinte verte apparaît alors dans toute sa netteté.

Si malgré l'addition d'eau oxygénée la coloration brune persistait, c'est qu'on se trouverait en présence de ces pigments

mal définis, produits d'altération de la bilirubine et qu'on ne rencontre que dans les urines abandonnées à elles-mêmes depuis un certain temps.

Il est évident que, lorsqu'on veut rechercher des traces de pigments biliaires, au lieu de 10 centimètres cubes d'urine on peut en précipiter 100 centimètres cubes et même davantage.

Enfin quand il s'agit de liquides pathologiques dans lesquels le chlorure de baryum ne donne qu'un précipité insignifiant, on favorise l'entraînement du bilirubinate de baryum en additionnant le milieu de quelques gouttes de sulfate de soude au 1/10.

L'avantage du procédé que je propose, c'est qu'il ne demande qu'un seul réactif oxydant dont on peut graduer l'action par addition ménagée d'eau oxygénée; de plus, sa sensibilité est de beaucoup supérieure à celle des méthodes de Jolles, de Hammarsten, ou de Salkowski.

VIII. — Sur le moysn pratique de distingusr l'albumine vraie de la substance mucinoïds des urines. (En collaboration avec M. E. Dufau.) *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LXI, p. 37, 1906. — *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXIV, p. 193, 1906.

Une cause d'erreur assez fréquente dans la recherche de l'albumine urinaire, est due à la présence possible dans ce liquide de cette substance mucinoïde qu'on a appelée, tour à tour, nucléoalbumine. pseudomucine, corps mucoïde, etc., et dont la nature est encore à déterminer.

En effet, quand on verse dans de telles urines un de cea réactifs tout faits, soi-disant spécifiques de l'albumine, tels que ceux de Tanret, de Spiegler ou de Boureau, on obtient un louche plus ou moins accentué qui s'accroît encore par l'action de la chaleur, et on conclut naturellement à la présence de l'albumine.

Ou bien encore, on a fait bouillir l'urine aans l'acidifier; on n'a rien eu, mais l'addition de quelques gouttes d'acide acéti-

que dans le liquide chaud a provoqué un louche et la conclusion a été la même. Il nous a paru intéressant de rechercher un procédé pratique permettant de distinguer dans l'urine la substance mucinoïde de l'albumine vraie.

Après bien des essais, nous avons songé à faire usage, dans ce but, de la solution sirupeuse d'acide citrique préconisée autrefois par Lécorché et Talamon (1).

Cette solution se prépare en faisant dissoudre 100 grammes d'acide citrique dans 75 centimètres cubes d'eau distillée. On verse une hauteur de 2 à 3 centimètres de cette solution dans un tube à essai, et, à l'aide d'une pipette effilée, on dépose avec précaution, à la surface de l'acide, une couche de 3 à 4 centimètres d'urine filtrée et bien limpide, en évitant tout mélange des deux liquides.

Si l'urine renferme de la substance mucinoïde, on observe, *au contact de l'acide*, une zone nébuleuse plus ou moins accentuée qui n'acquiert sa netteté qu'après deux ou trois minutes. Parfois la nébulosité envahit la totalité de l'urine surnageante.

Dans les mêmes conditions, des urines de brightiques ou de cardiaques renfermant de 5 à 8 grammes d'albumine par litre sont restées parfaitement limpides.

En même temps qu'on fait cette réaction, on dépose de la même manière de l'urine filtrée sur de l'acide azotique contenu dans un tube à essai. L'urine qui ne contient que de la substance mucinoïde, ne donne pas d'anneau albumineux au contact de l'acide, mais une zone nébuleuse *toujours située au-dessus du plan de séparation*.

Si l'urine renferme de l'albumine et de la substance mucinoïde, on obtient à la fois le trouble au contact de l'acide citrique et l'anneau de Heller au contact de l'acide nitrique.

Dans cette dernière réaction, si la proportion de mucinoïde

(1) *Traité de l'Albuminurie*, Paris, O. Doin, éditeur, 1888.

est assez forte, on remarquera au-dessus du disque albumineux, et séparée de lui par un espace clair, la zone nébuleuse due à la substance mucinoïde.

Cet essai préliminaire permettra d'éviter toute confusion entre la substance mucinoïde et l'albumine vraie, mais dans le cas où la réaction de Heller aura été positive, il faudra la compléter en déterminant la nature de la matière albuminoïde décelée.

Précis de Diagnostic chimique, microscopique et parasitologique. (En collaboration avec le Dr Guiart). Un volume in-18 de 960 pages avec 500 figures dans le texte et 3 planches. F.-R. de Rudeval, éditeur, Paris, 1906.

Ce précis offre ceci de nouveau qu'il n'est pas une simple compilation mais une œuvre vraiment originale.

C'est avant tout un livre de laboratoire que nous nous sommes efforcés de rendre pratique. Aussi avons-nous rejeté entièrement le système qui consiste à accumuler les méthodes bonnes ou mauvaises dans le seul but de paraître complet; nous avons préféré ne donner qu'un petit nombre de procédés mais choisis et vérifiés par notre propre expérience. Si on s'étonne de ne pas y trouver certaines méthodes consacrées qu'on se repasse de générations en générations par respect pour les noms qu'elles portent, qu'on sache bien que ce n'est pas par ignorance, mais parce que celles que nous proposons en échange l'emportent en précision et en simplicité.

L'ouvrage débute par deux chapitres de technique bactériologique générale, après quoi nous étudions successivement en autant de chapitres distincts : le sang, le pus, les sérosités pathologiques, le mucus nasal et buccal, les crachats, le suc gastrique, la peau et ses dépendances, les organes génitaux, l'urine.

Ce dernier chapitre a reçu un développement proportionné

à son importance et nous avons tenu à le faire bénéficier des progrès réalisés en chimie biologique.

Une première édition enlevée en moins de 6 mois est la meilleure preuve que ce livre arrivait à son heure et qu'il répondait à un véritable besoin.

La seconde édition est sous presse.

TITRE IV

CHIMIE PHARMACEUTIQUE

I. — Examen de diverses matières sucrées extraites des dattes. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XX, p. 485, 1889.

Parmi les produits figurant dans la section algérienne de l'Exposition universelle de 1889, se trouvaient un sirop et un miel naturels de dattes qu'il m'a été possible d'analyser. Ils sont obtenus par les indigènes en exposant au soleil, sur des claies, une variété de dattes molles nommée *gharz* qui laissent ainsi écouler un liquide sirupeux qu'on recueille dans des récipients appropriés où il se sépare par le repos en deux couches. La partie la plus dure constitue le miel et le liquide surnageant le sirop de dattes.

Tous deux offrent la même composition et ne diffèrent que par la proportion d'eau qu'ils contiennent. Ils sont constitués par un mélange de sucre interverti où domine le glucose et de matières pectiques. Le poids des cendres varie de 1,38 à 1,55 pour 100.

II. — Sur la nature du précipité qui se forme au sein des solutions de sulfate de cuivre dans l'eau ordinaire. (En collaboration avec M. Barré.) *Journal de Pharm. et de Chim.*, 5e, t. XXI, p. 414, 1890.

Quand on dissout du sulfate de cuivre dans de l'eau ordinaire on obtient une solution louche qui laisse bientôt déposer un

précipité d'aspect cristallin de couleur verdâtre. Il s'agit d'un sulfate basique, parfaitement défini, insoluble dans l'eau mais soluble dans les acides et répondant à la formule : SO^4Cu, $3CuOH^2O$. Il est identique à la *brochantite*, minéral qu'on rencontre au Mexique et en Islande. Sa formation est due au bicarbonate de chaux de l'eau ; on l'empêche de se produire en ajoutant à l'eau une trace d'acide sulfurique ou d'acide tartrique.

III. — Procédé de dosage des nitrites. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. L, p. 1134, 1898.

Au cours de mes recherches sur la dénitrification j'ai été amené à m'occuper du dosage des nitrites en présence des azotates et des matières organiques. J'ai songé à mettre à profit la réaction bien connue de l'acide nitreux sur l'urée :

$$CO(AzH^2)^2 + Az^2O^3 = Az^4 + CO^2 + 2H^2O$$

Quelle que soit la proportion d'urée, pourvu qu'il y en ait un excès, le volume d'azote dégagé est toujours le double de celui qui correspond à l'acide nitreux.

Un procédé basé sur le même principe a été publié par Vivier (1), mais il nécessite, outre l'emploi de la chaleur, une technique assez compliquée : courant de CO^2, réfrigérant ascendant, appareil de Dupré, etc. ; on arrive à des résultats tout aussi exacts en opérant à froid de la manière suivante : Dans une cloche à gaz à robinet assez courte pour pouvoir être maniée sur la cuve de Doyère, et remplie de mercure, on introduit successivement des volumes égaux de la solution de nitrite à doser, de solution d'urée à 10 % et d'acide sulfurique étendu de moitié d'eau. La réaction est instantanée, on agite la cloche et après quelques minutes de repos on fait passer le gaz dans une pipette de Salet garnie de lessive de soude pour absorber CO^2. L'azote restant est transvasé dans

(1) *C. R. de l'Acad. des Sciences*, t CVI, p. 138, 1888.

une cloche graduée en dixièmes de cm^3 qu'on porte dans une éprouvette pleine d'eau. Le volume d'azote réduit à 0° et à 760^m est transformé par le calcul en poids, puis en nitrite correspondant. La moitié de ce poids appartient seul au nitrite.

Dans trois expériences successives, en opérant sur des solutions de titre variable, j'ai dosé comparativement le nitrite à l'aide d'une solution titrée de permanganate et par le procédé que je viens de donner. J'ai obtenu les chiffres suivants :

	Par MnO^4K	Par mon procédé
	—	—
1°	$0,079^{mg},80$	$0,079^{mg},70$
2°	$0,046^{mg},32$	$0,046^{mg},20$
3°	$0,043^{mg},60$	$0,043^{mg},65$

Le procédé est donc exact. Je me suis assuré qu'il n'était influencé ni par la présence des nitrates ni par celles des matières organiques.

IV. — Recherche de petites quantités de maltose en présence de glucose. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LV, p. 183, 1903. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6ᵉ, t. XVII, p. 225, 1903.

Ce travail a été l'objet d'une communication au Vᵉ Congrès international de chimie appliquée, Berlin, 1903, et a été publié dans le 4ᵉ volume des comptes rendus de ce Congrès, page 73

Après avoir démontré que la méthode de séparation préconisée par Lépine et Boulud (1) est inacceptable par suite de l'insolubilité de la maltosazone dans l'éther, j'ai étudié les conditions de formation de la maltosazone et de la glucosazone ainsi que leur solubilité dans divers dissolvants, leur point de fusion au bloc de Maquenne par le procédé de la fusion instantanée de Bertrand, etc., et je suis arrivé à montrer qu'on pouvait séparer nettement les deux osazones en mettant à profit leur différence de solubilité dans l'eau et dans l'acétone étendue.

(1) *C. R. de la Société de Biologie*, t. LIII, p. 1061, 1901.

Séparation des deux osazones. — La solution renfermant un mélange de maltose et de glucose est additionnée pour 20 centimètres cubes de 1 centimètre cube de phénylhydrazine purifiée et de 1 centimètre cube d'acide acétique, puis placée au bain-marie bouillant pendant une heure. On laisse refroidir complètement.

L'osazone recueillie sur un filtre est lavée à l'eau froide puis séchée à 100 degrés. On la traite sur le filtre même par du benzène jusqu'à ce que celui-ci cesse de passer coloré et on dessèche de nouveau.

On peut adopter alors une des deux marches suivantes :

1° L'osazone purifiée et desséchée est séparée du filtre et triturée dans un mortier de verre avec la plus petite quantité possible d'acétone étendue de son volume d'eau, on jette le tout sur un petit filtre. Le liquide filtré abandonné à lui-même laisse déposer des cristaux très nets de maltosazone. Si on a employé trop d'acétone pour la quantité existante de maltosazone, la cristallisation ne se produit pas ; il faut, dans ce cas, laisser le liquide s'évaporer à l'air dans une capsule de verre jusqu'à disparition d'odeur d'acétone, verser le résidu trouble dans un petit tube à essai et le chauffer légèrement au bain-marie jusqu'à éclaircissement, puis le laisser refroidir lentement. On obtient ainsi une plus belle cristallisation qu'on examine au microscope.

2° L'osazone purifiée et desséchée est délayée dans une très petite quantité d'eau et le tout porté au bain-marie bouillant pendant cinq minutes. On filtre rapidement. Le liquide filtré donne par refroidissement des cristaux de maltosazone que l'on peut faire recristalliser lentement comme il est dit plus haut.

En employant concurremment ces deux méthodes j'ai pu caractériser nettement le maltose dans une solution à 1 p. 1000 contenant également 1 p. 1000 de glucose, et dans une autre solution à 2 p. 1000 de maltose pour 1 p. 100 de glucose

V. — Sur la présence d'arsenic dans une eau oxygénée. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXI, p. 385, 1905.

Cette eau oxygénée donnait avec le nitrate d'argent un précipité rouge brique soluble dans les acides. Traitée au bain-marie par la solution chlorhydrique d'hypophosphite de sodium (réactif de Bougault) elle se colorait rapidement en brun et laissait déposer un précipité d'arsenic qui s'élevait à 0,202 par litre correspondant à 0,560 d'arséniate de sodium.

VI. — Présence de chlorate dans l'azotate de sodium. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXIII, p. 98, 1906. *C. R. de la Soc. de Biologie*, t. LX, p. 261, 1906.

Je signale dans des azotates de soude qualifiés de chimiquement purs, et exempts de chlorures, la présence de petites quantités de chlorate se transformant en chlorure à la calcination et amenant ainsi des causes d'erreur dans le dosage des chlorures en Chimie physiologique ou pathologique.

VII. — Sur la réaction de Schlagdenhaufen. *Journal de Pharm. et de Chim.* 6e, t. XXIII, p. 237, 1906.

En 1878, M. Schlagdenhaufen (1) publiait un procédé de recherche de la magnésie basé sur l'emploi de l'hypoiodite de soude. Il préparait ce dernier en faisant dissoudre de l'iode dans de la soude à 2 0/0 jusqu'à ce que le liquide prît « une belle coloration jaune d'or. » En ajoutant quelques gouttes de ce réactif à une solution de sel magnésien, il obtenait soit une coloration rougeâtre, soit un précipité brun rouge selon la teneur en magnésie de la solution.

Le réactif proposé par M. Schlagdenhaufen ne peut être employé qu'au moment même de sa préparation; il est très instable et se décolore rapidement en se transformant en un mélange d'iodure et d'iodate de sodium. De plus, il n'est pas très sensible.

(1) Schlagdenhaufen, Sur la sensibilité des réactions de la magnésie. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 4e, t. XXVII, p. 375, 1878.

Il est beaucoup plus simple de verser dans la solution magnésienne d'abord de l'iodure de potassium, puis, goutte à goutte, un hypochlorite. Les doses respectives d'iodure et d'hypochlorite à employer dépendent de la teneur en magnésie de la liqueur. L'iodure peut être ajouté en excès sans inconvénient, mais l'hypochlorite doit être manié avec précaution, parce qu'un excès fait disparaître le précipité.

Pour les recherches courantes, on ajoutera à 10 centimètres cubes du liquide à examiner 5 centimètres cubes d'une solution d'iodure de potassium à 10 % et deux ou trois gouttes d'hypochlorite de soude (eau de Javel concentrée). S'il y a de la magnésie on obtiendra un précipité floconneux, rouge brun, ressemblant au sesquioxyde de fer.

La réaction est encore très nette à 1 pour 2.000. Il est indispensable d'opérer en milieu neutre ou très légèrement alcalin; la moindre trace d'acide empêche la précipitation; un excès d'alcali produit le même effet : c'est ce qui explique le peu de sensibilité du réactif de Schlagdenhaufen.

Toutefois, il faut reconnaître qu'elle n'est pas aussi sensible que la précipitation à l'état de phosphate ammoniaco-magnésien et ne pourra lui être substituée dans les recherches délicates.

TITRE V

PHARMACIE

C'est comme membre de la Commission du nouveau Codex et en vue de la revision de la Pharmacopée, que j'ai été amené à exécuter les travaux suivants.

Il s'agissait, en effet, d'introduire dans la nouvelle édition un certain nombre de formules inédites, de modifier quelques formules anciennes, et, chose toute nouvelle, de faire suivre, autant que possible chaque préparation d'un mode d'essai ou de dosage.

Il m'a donc fallu, pour faire un choix, instituer une série d'expériences et de vérifications, rechercher le mode opératoire le plus rationnel et le plus avantageux, contrôler, et au besoin, simplifier les méthodes analytiques, etc., de sorte que chaque formule nouvelle ou modifiée représente un véritable travail original et personnel.

Toutefois, avant de proposer ces formules à la Commission du Codex j'ai tenu, à l'exemple de quelques-uns de mes collègues, à les publier dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie* pour les soumettre au jugement des praticiens et profiter ainsi de leurs critiques s'il y avait lieu.

Ces divers travaux ont paru sous le titre :

I. — Formules nouvelles et formules modifiées inscrites au nouveau Codex. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XX, p. 152, 1904.

FORMULES NOUVELLES

II. — Sur le sirop iodotannique (1[re] note). *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 153, 1904.

III. — Sur le sirop iodotannique (2e note). *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXI, p. 433, 1905.

IV. — Sirop iodotannique phosphaté. *Journal de Pharm et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 154, 1904.

La première formule publiée était celle des Hôpitaux de Paris légèrement modifiée, dans laquelle entrait 2 grammes d'iode pour 4 grammes de tanin et du sirop de ratanhia. Mais devant les réclamations provoquées par la couleur brunâtre du produit et le mode opératoire assez compliqué, j'ai entrepris de nouveaux essais en m'inspirant du procédé proposé par M. Baudoin de Cognac et je me suis arrêté à la formule publiée dans ma deuxième note, formule adoptée par la Commission.

De la préparation du sirop iodotannique découlait naturellement celle du sirop iodotannique phosphaté obtenu en faisant dissoudre dans le premier 20 grammes de phosphate monocalcique par kilogramme.

V. — Vin iodotannique phosphaté (1[re] note). *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 155, 1904.

VI. — Sur le vin iodotannique phosphaté (2e note). *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XXIII, p. 14, 1906.

La suppression du sirop de ratanhia dans la préparation du sirop iodotannique entraînait la modification de la formule du vin iodotannique phosphaté publiée dans ma première note.

Je me suis arrêté finalement à un mode opératoire simplifié consistant à faire dissoudre 2 grammes d'iode et 2 grammes de tanin dans 20 grammes d'alcool à 95°; on mélange le soluté à 860 grammes de vin de Malaga dans lequel on a fait dissoudre préalablement 20 grammes de phosphate monocalcique et on

ajoute 100 grammes de sirop de sucre; on filtre après 3 jours de repos.

On obtient ainsi, avec une dose de tanin réduite au minimum, un produit de saveur agréable et dans lequel l'iode est parfaitement dissimulé.

VII. — Extrait de stigmates de maïs.

VIII. — Sirop de stigmates de maïs. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 155, 1904.

L'extrait est un extrait aqueux obtenu par infusion et repris par l'eau froide, afin d'obtenir une solution limpide; le rendement est d'environ de 8 %.

Le sirop se prépare par solution directe de l'extrait dans le sirop simple de façon que 20 grammes renferment sensiblement 0 gr. 25 d'extrait.

IX.— Vin créosoté. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 156, 1904.

Les formules publiées jusqu'ici contiennent toutes une forte proportion d'alcool à 80° ou à 90° (250 gr. par litre) auquel certains auteurs ajoutent encore de 20 à 30 grammes de teinture de gentiane. Une telle préparation qui renferme jusqu'à 35 % d'alcool n'a plus d'un vin que le nom.

Dans la formule que je publie, j'ai abaissé la proportion d'alcool à 90 grammes pour 10 grammes de créosote, 100 grammes de sirop simple et 800 grammes de vin de Malaga.

20 grammes de ce vin renferment 0 gr. 20 de créosote.

X. — Ovules. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 156, 1904.

Deux formules sont données, l'une pour les ovules simples, l'autre pour les ovules au tanin.

La préparation de ces derniers nécessite un tour de main spécial, indiqué par M. Crinon, et qui consiste à faire absorber la solution de tanin par la gélatine avant d'ajouter la glycérine.

XI. — Soluté salin de gélatine. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 158, 1904.

Il s'agit de la solution de gélatine destinée à être employée en injections hypodermiques comme hémostatique.

Cette solution doit être stérilisée à l'autoclave à une température supérieure à 100°, afin de détruire les spores du bacille du tétanos apportées à la surface des plaques de gélatine par les poussières.

L'Académie de médecine ayant déterminé les doses de gélatine et de sel marin entrant dans la formule (10 grammes et 7 grammes pour 1000), j'ai eu surtout à m'occuper du mode opératoire que j'ai emprunté à la technique suivie dans les laboratoires de bactériologie et qui donne à la fois un produit limpide, neutre et stérile.

XII. — Catgut stérilisé. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 159, 1904.

J'ai adopté le procédé Répin qui consiste à chauffer à 120° dans des tubes scellés contenant de l'alcool absolu, le catgut préalablement dégraissé à l'éther.

XIII. — Pilules de podophylline belladonées. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 160, 1904.

Ce sont des pilules à base de savon médicinal renfermant 3 centigrammes de podophylline et 1 centigramme d'extrait de belladone par pilule.

FORMULES MODIFIÉES

XIV. — Teinture d'iode. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 205, 1904.

Par décision de la Convention internationale de Bruxelles, la teinture d'iode doit être préparée au 1/10 avec de l'alcool à 95°. Contrairement à l'objection de certains praticiens, une solution d'iode au 1/10 dans de l'alcool à 95° est loin d'être saturée, et il n'y a pas à craindre de la voir se troubler à la suite d'un abaissement de température.

L'expérience directe m'a en effet montré qu'à la température moyenne de 18°, 100 grammes d'alcool à 95° pouvaient dissoudre 19,04 d'iode.

J'ai fait suivre la formule d'un mode d'essai volumétrique rapide.

XV. — Extrait de scille. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XX, p. 207, 1904.

Le Codex de 1884 fait épuiser la poudre de scille par de l'alcool à 60°, au moyen de deux macérations successives d'une durée totale de treize jours. La Pharmacopée suisse opère de même, mais réduit le temps des opérations à quarante-huit heures.

J'ai comparé ces deux procédés avec la méthode par lixiviation, tant au point de vue de la quantité d'alcool nécessaire et du temps, qu'au point de vue du rendement, et j'ai obtenu les résultats suivants :

	Durée de l'épuisement	Quantité d'alcool nécessaire	Extrait sec p. 100
Codex 1884	13 jours	8.000	34,26
Pharm. suisse	4 »	5.000	39,80
Par lixiviation	2 »	6.500	43,30

Le procédé par lixiviation offre donc l'avantage d'une durée moindre et d'un meilleur rendement. Nous l'avons adopté.

XVI. — Extrait de seigle ergoté. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XX, p. 208, 1904.

La Convention internationale de Bruxelles ayant décidé que l'extrait d'ergot de seigle serait un extrait aqueux repris par l'alcool à 60°, nous n'avons pas eu à nous occuper des préparations qui ont été proposées pour remplacer la formule de 1884 et dans lesquelles les uns épuisent directement l'ergot par l'alcool à 70° et les autres font intervenir un acide. Nous avons tenu à modifier le mode opératoire du Codex

de 1884 pour le rendre plus rationnel tout en l'adaptant aux prescriptions de la Convention de Bruxelles.

XVII. — Extrait fluide de seigle ergoté. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XX, p. 209, 1904.

Nous nous sommes inspirés pour sa préparation du mode opératoire adopté pour l'extrait mou, en mettant à profit, pour le reste, la formule publiée par Yvon.

XVIII. — Extrait de belladone. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XX, p. 210, 1904.

Un seul extrait de belladone figurera au Codex : l'extrait de feuilles, préparé au moyen de l'alcool à 70°, d'après la Convention de Bruxelles.

Après de nombreux essais, j'ai proposé d'adopter, pour le dosage des alcaloïdes totaux, la méthode de la Pharmacopée allemande, en la modifiant légèrement. Cette méthode consiste à traiter l'extrait alcalinisé par le carbonate de soude au moyen d'un mélange d'éther et de chloroforme, et à soumettre ensuite le résidu de l'évaporation de la liqueur éthéro-chloroformique à un titrage alcalimétrique en présence d'iodéosine.

En appliquant ce procédé au titrage d'extraits alcooliques préparés suivant la nouvelle formule, je montre que ceux-ci peuvent enfermer jusqu'à 4 gr. 81 d'alcaloïdes totaux pour 100, tandis que l'extrait de suc n'en contient guère plus de 1 gramme à 1 gr. 50 0/0.

Ces résultats sont d'accord avec ceux obtenus autrefois par Ranwez, Kordes, Loret et Calteaux, O. Schweissinger et G. Sarnow, Partheil, etc., qui ont trouvé de 4 gr. 34 à 5 gr. 73 d'alcaloïdes totaux dans les extraits alcooliques et de 0 gr. 55 à 1 gr. 51 dans les extraits aqueux.

XIX. — Extrait de jusquiame. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6°, t. XX, p. 212, 1904.

Travail analogue au précédent et poursuivi parallèlement ; même mode de dosage des alcaloïdes.

Un extrait alcoolique de jusquiame m'a donné 1 gr. 72 d'alcaloïdes totaux pour 100 d'extrait sec.

XX. — Résine de jalap. *Journal, de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 247, 1904.

Le Codex de 1884 soumet d'abord la racine de jalap à l'action de l'eau froide pendant deux jours, puis lui fait subir deux macérations dans l'alcool à 90° de quatre jours chacune, à raison de six parties d'alcool pour une partie de racine, ce qui n'exclut pas les lavages de la résine à l'eau bouillante.

La Pharmacopée allemande traite directement la racine par l'alcool, — deux macérations de vingt-quatre heures avec six parties d'alcool comme le Codex, — distille et lave la résine à l'eau bouillante jusqu'à ce que celle-ci ne se colore plus en jaune.

La Pharmacopée des Etats-Unis épuise la racine avec trois parties d'alcool seulement et lave également la résine à l'eau bouillante.

Nous avons essayé comparativement ces trois modes opératoires sur un jalap, il est vrai, peu riche en résine puisque, par épuisement, dans l'appareil de Soxhlet, il ne nous a donné que 6 0/0 de résine.

Les résultats sont en faveur du procédé par lixiviation, puisque, en plus de l'économie de temps, nous avons obtenu les rendements suivants :

Codex 1884	4,50 0/0
Pharmacopée allemande	5,25 0/0
Pharmacopée américaine	5,25 0/0

Le procédé par lixiviation a donc été adopté. Je l'ai fait suivre du mode d'essai et des caractères de la résine.

XXI. — Résine de scammonée. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 248, 1904.

Mode opératoire. Caractères et essais de la résine.

XXII. — Résine de podophyllum peltatum. *Journal de Pharm., et de Chim.* 6e, t. XX, p. 249, 1904.

J'ai modifié le mode de préparation en y introduisant l'emploi de l'acide chlorhydrique dans le but d'une précipitation plus complète. Mode d'essai et caractères.

XXIII. — Sirop de belladone.

XXIV. — Sirop d'aconit. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, pp. 249, 250, 1904.

Modification apportée dans la formule de préparation par l'adoption de teintures au dixième.

XXV. — Sirop d'acide citrique.

XXVI. — Sirop d'acide tartrique. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 250, 1904.

Modification dans le mode opératoire et réunion du sirop de limon et du sirop citrique sous le même nom.

XXVII. — Soluté officinal de digitaline cristallisée. *Journal de Pharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 251, 1904.

L'adoption par la commission du Codex de la glycérine de D = 1, 266 devait apporter des pertubations dans l'ancienne formule du supplément du Codex de 1895 qui prescrivait la glycérine de D = 1,242.

C'est, en effet, ce que m'a montré l'expérience. Des essais nombreux m'ont conduit à établir une nouvelle formule telle que 50 gouttes de la solution, comptées au compte-gouttes normal pèsent, sensiblement 1 gramme et renferment *1 milligramme* de digitaline cristallisée.

XXVIII. — Gaze iodoformée. *Journal dePharm. et de Chim.*, 6e, t. XX, p. 252, 1904.

La Commission du Codex ayant supprimé le mode de préparation, qui est maintenant du domaine industriel, a décidé que la gaze iodoformée devait contenir 10 % de son poids

d'iodoforme et qu'un mode de dosage serait indiqué. — C'est ce procédé qui fait l'objet du présent article.

De plus, j'ai été chargé de mettre au point et de corriger les articles suivants qui ont été adoptés par la Commission du nouveau Codex.

XXIX. — Articlss divers.

Eau albumineuse. — Eau potable. — Essence de cannelle. — Extrait d'aconit. — E. de ciguë. — E. de pissenlit. — E. de ratanhia. — E. de réglisse. — E. de rhubarbe. — Papier au chlorure mercurique. — Pédiluve sinapisé. — Pilules au chlorure mercurique opiacées. — Pilules d'iodure ferreux. — Pommade soufrée. — Poudre d'agaric blanc. — P. de borate de soude. — P. de chlorate de potassium. — P. d'ergot de seigle. — P. de sublimé et d'acide tartrique. — Résine de thapsia. — Sirop d'amandes. — Sp. de baume de Tolu. — Sp. de bromure de potassium. — Sp. de chlorhydrophosphate de chaux. — Sp. de codéine. — Sp. d'éther. — Sp. de goudron. — Sp. d'iodure de potassium. — Sp. de nerprun. — Sp. de quinquina. — Sp. de ratanhia. — Sp. de térébenthine. — Sp. de valériane. — Solutés de caféine. — Soluté de chlorhydrate de cocaïne. — Solut. de chlorhydrate basique de quinine. — Solut. chloroformique de gutta-percha. — Solut. d'eau oxygénée. — Sparadrap de thapsia. — Sparadrap de cantharidate de potassium. — Suc de cerise. — Suc de framhoise. — Suc de groseille. — Suc de mûres. — Teinture d'aconit.— T. halsamique. — T. de baume de Tolu. — T. de belladone. — T. de benjoin. — T. de camphre concentré. — T. de camphre faible. — T. de cannelle. — T. de coca. — T. d'essence d'anis. — T. d'essence de menthe. — T. d'eucalyptus. — T. de grindelia. — T. d'hammamelis. — T. d'hydrastis. — T. de jaborandi. — T. de jusquiame. — T. de lobélie. — T. de pyrèthre. — T. de quillaya. — T. de scille. — T. de strophantus. — T. de valériane. — Vin de Colomho. — V. de digitale composé. — V. d'opium composé. — V. de scille composé. — Vinaigre de scille.

TITRE VI

HYGIÈNE

Sous ce titre je comprends une longue série d'expériences exécutées pour l'Administration générale de l'Assistance publique à Paris. Leur caractère confidentiel ne m'a pas permis de les publier. Je tiens cependant à les signaler, car elles constituent de véritables travaux personnels de Bactériologie et de Chimie analytique, dont les résultats ont contribué, dans une large mesure, à simplifier et à améliorer le service de l'assainissement et de la désinfection dans nos établissements hospitaliers.

Toutes ces expériences ont fait l'objet de rapports adressés à l'Administration.

Désinfection et stérilisation

I. — Essai de désinfection des objets de literie, de concert avec M. l'ingénieur de l'Administration (année 1903).

Quatre séries d'expériences exécutées à l'aide des appareils suivants :

1° Etuve à vapeur fluente (L.).
2° Etuve avec appareil à vide (L.).
3° Etuve munie d'un appareil producteur de formol (G. et H.).
4° Étuve à détente et batterie de chauffe (G. et H.).

II. — Expériences de désinfection des objets de literie au moyen du formol. Exécutées pour la commission de désinfection composée de MM. Ranson, président, Chantemesse, Desbrochers des Loges, ingénieur, Guillaume, Grimbert, A. Lefèvre, A. J. Martin, Marcelin, Mouton, Tinières, Thoinot.)

Deux séries d'expériences : 1° Désinfection en profondeur ; 2° Désinfection en surface.

1° *Désinfection en profondeur.*

Appareils et procédés expérimentés :

1° Etuve à trioxyméthylène (Gh.) ;
2° — à vapeur fluente et formol (L.);
3° — système F. (formacétone);
4° — système T. (formochlorol);
5° — à vapeur fluente, sans formol (L.);
6° — à détente, sans formol (G. et H.).

2° *Désinfection en surface.*

Expériences faites dans une chambre close :

1° Appareil (G. et H.) système Hoton;
2° — — — — de Rechter;
3° — (Gh.) (trioxyméthylène);
4° — (F.) formacétone;
5° — (F.) id., appareil réduit;
6° — (T.) formochlorol;
7° — (Gu.).

Ces expériences ont été poursuivies pendant trois mois (de mai à juillet 1904) sans interruption. Les résultats en ont été publiés dans un rapport de M. Ranson présenté au Conseil municipal au nom de la cinquième commission.

III. — Essai de désinfection au formol par le procédé « La. » (1905).

IV. — Expériences de désinfection en surface par l'appareil « H. » (1904).

V. — Essai d'un appareil producteur de formol le « F. » (1903).

VI. — Expériences exécutées avec l'appareil à stériliser de la maison « C. et R. » (1904).

VII. — Expériences faites à l'hôpital de la Pitié sur la stérilisation des objets de pansement par l'autoclave « D. ».

VIII. — Etude de la désinfection du linge par le blanchissage (1904).

Expériences nombreuses qui démontrent que le linge souillé de bactéries (B. coli, staphylocoques) est désinfecté par un chauffage à 70° pendant une demi-heure dans l'eau ordinaire, à plus forte raison quand il s'agit de lessive et que le contact est prolongé pendant cinq heures, comme cela a lieu dans la pratique.

Conclusions : le linge qui a passé à la lessive n'a pas besoin de subir de nouvelle stérilisation.

Stérilisation de l'eau

IX. — Rapport sur le fonctionnement du stérilisateur « L. » (1904).

X. XI. XII. — Expériences sur le fonctionnement des bougies filtrantes (1903); modifications à apporter dans leur installation (1904). Rapport détaillé et conclusions (1904).

XIII. — Expériences faites dans le but de déterminer la valeur au point de vue de la destruction des germes, de divers appareils à stériliser l'eau (1904).

A. Appareils employant la chaleur :

1° Système G. et H.
2° Système V. et D.

B. Appareils producteurs d'Ozone :

1° Système Ab. et M.
2° Système O.

XIV. — Traitement des eaux usées de l'hôpital Claude-Bernard (Aubervilliers) 1905.

Il s'agissait de trouver un procédé pratique permettant de

rendre inoffensives les eaux usées d'un hôpital de contagieux, avant de les verser dans les égoûts de la Ville de Paris. L'opération devait porter sur une moyenne de 30 mètres cubes d'eau par jour et ne devait provoquer la formation d'aucun dépôt insoluble.

Après de nombreuses expériences pratiquées sur l'eau elle-même, je me suis arrêté à l'emploi de l'hypochlorite de soude (eau de Javel concentrée) à la dose de 1 litre par mètre cube, additionnée de la même quantité d'acide chlorhydrique.

L'eau ainsi traitée peut être considérée comme stérile après six heures de repos.

Divers

XV.— Etudes sur le lait des hôpitaux. Rapport présenté au nom d'une commission composée de MM. Patein, Viron et Grimbert Trois séries d'expériences :
1° Lait de Berck — 2° Laits marchands : (*a*) vendus sous cachet ; (*b*) vendus au détail. — 3° Lait des hôpitaux.

XVI. — Etude critique du procédé Quesneville pour la recherche des graisses étrangères dans le beurre. (En collaboration avec MM. Patein et Viron.)

XVII à XXII. — Rapports sur la composition de divers produits alimentaires (extraits de viande, farines de gluten, etc.) proposés à l'Administration.

NOTE ADDITIONNELLE

PRIX BARBIER

Rapport de M. Marey sur les travaux de M. L. Grimbert

(*Extrait des Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, t. CXXXV, p. 12, 13, *Séance du 22 décembre* 1902.)

« M. L. Grimbert, agrégé à l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris, a publié, dans ces dix dernières années, une série d'excellents travaux relatifs à la chimie biologique et à la bactériologie.

« Après avoir déterminé d'abord certaines propriétés encore mal définies des sucres les plus importants, il a été amené à rechercher les transformations que ces hydrates de carbone ainsi que d'autres corps de même nature, subissent sous l'action fermentaire des microorganismes.

« En étudiant la fermentation anaérobie produite par le bacille orthobutylique et ses variations sous certaines influences biologiques, il a montré, un des premiers, que la durée de la fermentation, la réaction du milieu, l'âge et l'éducation de la semence amènent des changements profonds dans le rapport

et la nature des produits formés. Il en résulte qu'il est illusoire de vouloir représenter le phénomène par une formule unique et simple.

« Une conclusion analogue se dégage de l'étude des produits de décomposition qui prennent naissance par l'action du pneumobacille de Friedlænder sur les hydrates de carbone. Les nombreuses recherches de M. Grimbert sur ce microbe ont eu en outre pour résultat de montrer tout le parti que l'on peut tirer de la connaissance des fonctions biologiques d'une bactérie pour établir la notion d'espèce et de race. Il a montré, en effet, qu'il existe diverses variétés du pneumobacille de Friedlænder morphologiquement semblables, mais se différenciant par la nature des produits auxquels elles donnent naissance. Plus tard, en s'appuyant sur le même ordre de recherches, il est arrivé à identifier le *Bacillus lactis aerogenes* avec le pneumobacille de Friedlænder.

« La fermentation du tartrate de chaux, déjà étudiée par Pasteur, a fourni à M. Grimbert l'occasion d'isoler une bactérie nouvelle, le *Bacillus tartricus*, point de départ d'une série d'observations sur la biologie de la cellule vivante. Il a découvert ainsi, parmi les produits des fermentations provoquées par cet organisme, un corps que l'on était loin de s'attendre à rencontrer à cette place, l'acétylméthylcarbinol, obtenu seulement jusqu'ici par synthèse, au moyen des méthodes si délicates de la chimie organique.

« La décomposition des nitrates par les êtres vivants est un point de physiologie générale que l'on ne peut analyser qu'en s'adressant à des cellules de même nature et, pour ainsi dire, isolées. Ces conditions se trouvent réalisées en pratique par l'emploi des bactéries. En faisant agir sur le nitrate de potasse, soit le bacille coli, soit le bacille d'Eberth, M. Grimbert a montré, le premier, qu'il fallait distinguer deux sortes de ferments dénitrifiants : les uns, ferments directs attaquent directement les nitrates en mettant leur azote en liberté ; les autres, ferments

indirects, n'arrivent à ce résultat qu'en présence des matériaux amidés contenus dans les milieux de culture.

« Parmi les autres travaux les plus intéressants du méme auteur, nous remarquons en particulier les suivants : un mémoire devenu classique sur la recherche du bacille typhique en présence du bacille coli ; une étude critique sur la préparation du milieu d'Elsner; une série d'expériences sur l'abolition ou la persistance de certaines fonctions biologiques chez un coli-bacille soumis à des conditions dysgénétiques; une étude d'ensemble, très documentée, sur les sérums thérapeutiques; un travail très remarqué dans lequel M. Grimbert a jeté les bases d'une entente entre les bactériologistes pour unifier les méthodes de cultures et a tracé du méme coup le plan d'une marche méthodique pour l'étude des fonctions biochimiques des bactéries, marche qui commence à être suivie dans les laboratoires en France et à l'étranger.

« En résumé, par leur originalité et leur précision, comme par leurs importantes applications en chimie biologique, en bactériologie et en hygiène, l'ensemble des travaux de M. Grimbert présente un haut intérêt. »
